



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DIFERENTES MÉTODOS ANALÍTICOS UTILIZADOS
NA MEDIÇÃO DA GLICEMIA EM CÃES E GATOS COM *DIABETES MELLITUS***

MANUEL BOTELHO TOMÉ DE MEDEIROS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vitor Villa de Brito
Doutora Maria de São José Sousa
Deyrieux Centeno

ORIENTADORA

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vitor Villa de Brito

2016

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DIFERENTES MÉTODOS ANALÍTICOS UTILIZADOS
NA MEDIÇÃO DA GLICEMIA EM CÃES E GATOS COM *DIABETES MELLITUS***

MANUEL BOTELHO TOMÉ DE MEDEIROS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vítor Villa de Brito
Doutora Maria de São José Sousa
Deyrieux Centeno

ORIENTADORA

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vítor Villa de Brito

2016

LISBOA

*Aos meus pais, Ana e António,
obrigado pelo apoio e amor incondicional*

Agradecimentos

À Prof.^a Dra. Teresa, um enorme obrigado por me ter acompanhado nesta etapa da vida académica. Sem as suas orientações, o seu apoio e a sua amizade, o caminho teria sido muito mais íngreme. Obrigado por me ter permitido receber os seus ensinamentos e pela sua paciência.

Ao Dr. Telmo Nunes, que me soube acudir na hora de trabalhar os números. Mesmo sendo visível o excesso de trabalho que tinha, encontrava sempre um espaço para me ajudar.

Ao Prof. Dr. José Barcelos, um professor muito importante no meu percurso académico. Infelizmente, a barreira física de um oceano não permitiu continuar um contato mais próximo. Deixo aqui um agradecimento a si Professor, sorte em o ter conhecido e em ter sido uma importante figura no início deste percurso.

À Dra. Salomé Gonçalves, um especial agradecimento, pelas suas horas a ensinar técnicas laboratoriais, pela sua companhia e atenção.

A toda equipa do hospital escolar, com quem tive a sorte e privilégio de viver momentos únicos e de grande aprendizagem. Médicos, enfermeiros e auxiliares, obrigado por proporcionarem a realização de um estágio perfeito. Um especial agradecimento aos doutores, Dr. Gonçalo Vicente, Dra. Joana Gomes, Dra. Carla Monteiro, Dra. Ana Castro, Dra. Leonor Iglésias, obrigado pela partilha de conhecimentos e pelo cultivo de um importante espírito crítico no exercício Médico-Veterinário.

Ao Prof. Dr. António Ferreira, por possibilitar a realização do estágio no Hospital Escolar Veterinário da FMV.

Aos meus amigos, Tiago e João, colegas inseparáveis desde o início desta viagem académica, obrigado por serem amigos do coração, por serem grandes pessoas e por me permitirem levar na recordação bons momentos ao longo destes anos.

À minha querida Daniela, obrigado por seres o meu apoio nos momentos mais difíceis e atribulados, sem ti teria sido tudo mais difícil. Obrigado por todo o teu amor e carinho.

Aos meus pais, por serem o meu porto de abrigo, por nunca deixarem que nada faltasse, por inculcarem os seus valores e pela educação que me souberam transmitir. Nada seria possível sem o vosso apoio.

Estudo comparativo entre diferentes métodos analíticos utilizados na medição da glicemia em cães e gatos com *diabetes mellitus*

Resumo

A *diabetes mellitus* (DM) requer um controle adequado e contínuo, no sentido de manter as concentrações sanguíneas de glucose dentro de valores aceitáveis e atrasar o aparecimento de complicações. Os glucómetros são uma excelente ferramenta para que, facilmente, se possa aceder ao valor de glicemia, tomar decisões rápidas e, ainda, permitem a realização curvas de glicemia em casa. Assim, os valores de glicemia medidos por estes equipamentos devem ser o mais fidedignos possíveis, a fim de se tomarem as decisões mais acertadas. O aparecimento de novos glucómetros específicos para o uso em cães e gatos (GPMS-CG) são uma excelente alternativa aos glucómetros de uso humano (GPMS-H), os quais são amplamente utilizados em Medicina Veterinária. Assim, levanta-se a questão se é justificável fazer esta substituição, tendo em conta a relação custo-benefício.

Este estudo teve como principal objetivo avaliar a precisão analítica de 3 glucómetros distintos: 1 específico para uso em cães e gatos e 2 validados para uso em pessoas. Os resultados obtidos foram comparados com o método laboratorial de referência, que utiliza a enzima glucose oxidase para obtenção dos valores de glucose. As concentrações sanguíneas e plasmáticas correspondentes de glucose foram analisadas em 76 amostras frescas de sangue venoso total e plasma, colhidas de animais diagnosticados com *diabetes mellitus* não complicada.

Todos os glucómetros apresentaram uma boa correlação com o método de referência ($r \geq 0.96$). Contudo, a média das diferenças dos resultados obtidos entre os dois GPMS-H e o método referência (-77.2 mg/dL e -28.9 mg/dL) foi superior à apresentada entre o GPMS-CG e o método de referência (-5.1 mg/dL). O valor de concordância observado entre o GPMS-CG e o método de referência ($k=0.88$) foi superior ao observado entre os dois GPMS-H e o método de referência ($k=0.83$ e $k=0.70$). Os resultados obtidos sugerem que o GPMS-CG obteve melhor desempenho, comparativamente, aos outros dois GPMS-H. Para além disso, a probabilidade de ocorrência de erros nos ajustes das doses de insulina em animais diabéticos, poderá ser maior quando se utilizam GPMS-H na medição da glicemia nestes animais.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*; curvas de glicemia; glucómetros; cães e gatos.

Comparative study between different analytical methods used to measure glycemia in dogs and cats with *diabetes mellitus*

Abstract

It is well known that *diabetes mellitus* (DM) requires a continuous and accurate control to keep glycemia within satisfactory values and delay the appearance of the feared complications. There is no doubt that portable blood glucose meters (PBGM) are an excellent tool to easily assess patients' glycemia and make instant decisions. They're also used to carry out blood glucose curves, in animals with DM. So, the values of glycemia measured by them should be the more accurate and as trustworthy as possible in order to make right and adequate decisions. The development of dogs and cats specific portable blood glucose meters (PBGM-D&C) is happening fast and they can replace the widely used portable blood glucose meters validated for humans (PBGM-H). This raises the question if it is justified to make this replacement, regarding the cost-benefit ratio.

The main goal of this study was to assess analytical accuracy of 3 PBGMs, one PBGM-D&C and the other two PBGM-H, by comparing the values of these meters with the values obtained from a glucose oxidase-based analyzer used as reference method. Blood concentrations and corresponding plasma glucose were analysed in 76 samples of fresh venous whole blood and plasma samples collected from animals diagnosed with uncomplicated *diabetes mellitus*.

All PBGMs had significant correlations with the reference method ($r \geq 0.96$). However, the mean difference between the 2 PBGM-H and the reference method (-77.2 mg/dL and -28.9 mg/dL) were greater than the mean difference between PBGM-D&C and the reference method (-5.1 mg/dL). The agreement observed between PBGM-D&C and the reference method ($k=0.88$) was higher than the agreement seen between the 2 PBGM-H and the reference method ($k=0.83$ and $k=0.70$).

The results suggest that PBGM-D&C had a higher performance compared to the other 2 PBGM-H in study. Furthermore, errors in insulin dose adjustment in diabetic animals may be more common when using PBGM-H to measure blood glucose concentrations in diabetic animals.

Key-words: *Diabetes mellitus*; blood glucose curves; portable blood glucose meters; dogs and cats.

Índice Geral

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract.....	iv
Índice geral	v
Lista de diagramas	vii
Lista de figuras	vii
Lista de gráficos.....	vii
Lista de tabelas	vii
Lista de abreviaturas e símbolos.....	viii
Descrição das atividades desenvolvidas no estágio curricular	ix
I - Introdução	1
II - Monitorização e acompanhamento de cães e gatos diagnosticados com <i>diabetes mellitus</i> não complicada	2
1. DIFERENÇA ENTRE <i>DIABETES MELLITUS</i> NÃO COMPLICADA E <i>DIABETES MELLITUS</i> COMPLICADA	2
2. MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DE CÃES E GATOS DIAGNOSTICADOS COM <i>DIABETES MELLITUS</i> NÃO COMPLICADA	2
2.1. Ensinaamentos essenciais a fornecer ao proprietário de um paciente diabético	3
2.2. Monitorização do paciente diabético no CAMV (Médico Veterinário)	5
2.2.1. Avaliação clínica periódica	5
2.2.2. Determinação da glicemia	5
2.2.2.1. Com recurso a glucómetros.....	5
2.2.2.2. Com recurso a equipamentos de análises laboratoriais pelos métodos de química húmida	6
2.2.3. Doseamento da frutossamina	6
2.2.4. Doseamento da hemoglobina glicada	7
2.2.5. Análise de urina tipo II e urocultura	8
2.2.6. Curvas de glicemia	9
2.2.6.1. Protocolo para realização de uma curva de glicemia no CAMV	10
2.2.6.2. Principais problemas encontrados na realização de curvas de glicemia no CAMV	10
2.2.6.3. Interpretação	11
2.2.7. Sistemas de monitorização contínua de glucose.....	13
2.3. Monitorização do paciente diabético em casa	15
2.3.1. Medição da glicemia em casa	16
2.3.2. Controlo do consumo de água	16
2.3.3. Controlo da glicosúria e cetonúria	17
2.3.4. Realização de curvas de glicemia em casa	18
2.3.5. Principais problemas encontrados na monitorização da glicemia em casa pelos proprietários.....	18
3. GESTÃO E CONTROLO DAS COMPLICAÇÕES DA INSULINOTERAPIA	19
3.1. Hipoglicemia.....	19

3.2. Mau controlo da doença.....	20
3.2.1. Problemas relacionados com a insulina.....	20
3.2.2. Problemas relacionados com o proprietário	21
3.2.3. Problemas relacionados com o paciente.....	22
3.2.3.1. Remissão diabética.....	22
3.2.3.2. Desequilíbrio aporte energético/insulina.....	22
3.2.3.3. Cinética da insulina no paciente.....	23
3.2.3.4. Insulinorresistência.....	25
4. GESTÃO E CONTROLO DAS COMPLICAÇÕES CRÓNICAS DA <i>DIABETES MELLITUS</i>	26
4.1. Complicações oculares.....	27
4.2. Susceptibilidade a infeções	28
4.3. Neuropatia diabética	29
4.4. Nefropatia diabética	29
4.5. Hipertensão arterial sistémica	30
5. MANEIO DO PACIENTE DIABÉTICO EM CIRURGIA	31
6. PROGNÓSTICO	32
III - Estudo.....	33
1. OBJETIVOS	33
2. MATERIAIS E MÉTODOS	33
2.1. População estudada.....	33
2.2. Colheita das amostras	33
2.3. Medições de glicemia	34
2.4. Análise estatística dos dados.....	35
3. RESULTADOS.....	35
4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	40
5. CONCLUSÃO.....	42
Bibliografia.....	44
Anexos.....	51
Anexo 1 - Principais características dos três glucómetros e do método de referência utilizados neste estudo, de acordo com os seus fabricantes	51
Anexo 2 - Interpretação do valor de <i>kappa</i>	51
Anexo 3 - Exemplo de um "diário glicémico" no qual os proprietários podem registar os resultados do seu animal diabético	51
Anexo 4 – Abordagem ao diagnóstico de insulinorresistência em cães e gatos diabéticos	52
Anexo 5 – Termo de consentimento do proprietário.....	53
Anexo 6 – Exemplo de folha de registo dos valores de glucose utilizada no estudo	54

Lista de diagramas

Diagrama 1 - Diagrama para interpretação dos resultados obtidos em curva de glicemia	13
Diagrama 2 - Ajustes na insulino terapia de acordo com a glicemia apresentada antes da cirurgia	32

Lista de figuras

Figura 1 - Glucómetros utilizados no estudo	34
Figura 2 - Rx monaco, máquina de bioquímica húmida utilizada como método de referência para a medição da glucose plasmática	35

Lista de gráficos

Gráfico 1 - Exemplo de uma curva de glicemia perfeita (insulina administrada em t=0h)	11
Gráfico 2 - Efeito de somogyi (insulina administrada em t=0h)	19
Gráfico 3 - Rápida duração de ação da insulina (insulina administrada em t=0h)	24
Gráfico 4 - Insulinorresistência (insulina administrada em t=0h)	25
Gráfico 5 - Análise <i>Bland-Altman</i> entre os valores obtidos pelo glucómetro <i>Glucocard</i> e pelo método de referência	37
Gráfico 6 - Análise <i>Bland-Altman</i> entre os valores obtidos pelo glucómetro <i>Onetouch</i> e pelo método de referência	37
Gráfico 7 - Análise <i>Bland-Altman</i> entre os valores obtidos pelo glucómetro <i>WellionVet</i> e pelo método de referência	38

Lista de tabelas

Tabela 1 - Número de horas realizadas nos vários serviços hospitalares	ix
Tabela 2 - Valores de referência da frutossamina em animais diabéticos	7
Tabela 3 - Alterações da dose de insulina de acordo com o consumo de água em gatos diabéticos	17
Tabela 4 - Problemas associados ao mau controlo da <i>diabetes mellitus</i>	20
Tabela 5 - Principais causas de insulinorresistência em cães e gatos	26
Tabela 6 - Complicações da <i>diabetes mellitus</i> em cães e gatos	27
Tabela 7 - Caracterização dos graus de risco da pressão arterial em cães e gatos	31
Tabela 8 - Número de amostras sobre e subestimadas obtidas pelos diferentes glucómetros em comparação com o método de referência	36
Tabela 9 - Número de amostras de concentração de glucose obtidas pelo método de referência (x) versus glucómetro <i>Glucocard</i> (y1)	39
Tabela 10 - Número de amostras de concentração de glucose obtidas pelo método de referência (x) versus glucómetro <i>OneTouch verioIq</i> (y2)	39
Tabela 11 - Número de amostras de concentração de glucose obtidas pelo método de referência (x) versus glucómetro <i>WellionVet Belua</i> (y3)	39
Tabela 12 - Coeficiente de <i>Kappa</i> ponderado e intervalos de confiança entre cada glucómetro e o método de referência	40

Lista de abreviaturas e símbolos

BID – *Bis in die* (duas administrações por dia)

CAMV – Centro de Atendimento Médico Veterinário

DM – *Diabetes mellitus*

EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético

e.g. – *exempli gratia*

EV – Endovenoso

FAD-GDH – Flavina adenina dinucleótido-glucose desidrogenase

FIS – Fluido intersticial subcutâneo

FMV-UL – Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa

GG – *Glucocard G+*

GH – Hormona de crescimento

GO – Glucose oxidase

GPMS – Glucómetro portátil para medição sanguínea

GPMS-CG – Glucómetro portátil para medição sanguínea específico para uso em cães e gatos

GPMS-H – Glucómetro portátil para medição sanguínea específico para uso em humanos

HEV – Hospital Escolar Veterinário

IGF-1 – *Insulin-like growth factor*

IPE – Insuficiência Pancreática Exócrina

OVH – Ovariohisterectomia

OT – *OneTouch VerioIQ*

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

PBGM – *Portable blood glucose meters*

PBGM-D&C – *Portable blood glucose meters validated for dogs and cats*

PBGM-H – *Portable blood glucose meters validated for humans*

PD – Polidipsia

PP – Perda de Peso

PU – Poliúria

SMCG – Sistemas de Monitorização Contínua de Glucose

SID – *Semel in die* (uma administração por dia)

WB – *WellionVet Belua*

Descrição das atividades desenvolvidas no estágio curricular

O estágio curricular foi realizado entre Setembro de 2015 e Fevereiro de 2016 (6 meses), no HEV-FMV-UL, na área de clínica e cirurgia de animais de companhia sob a orientação da Prof.^a Dra. Teresa Villa de Brito.

As atividades foram desenvolvidas em diferentes períodos do dia (diurnos, noturnos, feriados e fins-de-semana) de acordo com o escalonamento rotativo atribuído. O autor frequentou as áreas de cirurgia (144 horas), imagiologia (120 horas), internamento (252 horas) e medicina interna (341 horas), finalizando o estágio com um total de 857 horas (Tabela 1). Todas as atividades desenvolvidas foram supervisionadas pelos Médicos Veterinários dos respetivos serviços.

Para além das rotações nos vários serviços e tendo em conta o interesse pessoal pela área de endocrinologia, o autor acompanhou todas as consultas de referência nesta área com a orientação da Prof.^a Dra. Teresa Villa de Brito.

Tabela 1 - Número de horas realizadas nos vários serviços hospitalares.

Serviço	Tempo de estágio (horas)
Cirurgia	144
Imagiologia	120
Internamento	252
Medicina Interna	341
Total	857

Serviço de Cirurgia

O serviço de cirurgia do HEV funciona de 2^a a 6^a feira num horário, preferencialmente, de manhã. Este serviço compreendia a recepção dos animais, a preparação do paciente para cirurgia (cateterização endovenosa, colocação do sistema de soro, preparação e administração dos fármacos pré-anestésicos, tricotomia e assepsia da zona cirúrgica), a indução anestésica, a monitorização dos animais e assistência durante a cirurgia e, por último, o acompanhamento pós-cirúrgico dos animais.

As cirurgias presenciadas foram na sua maioria cirurgias de tecidos moles, mas também, algumas cirurgias de ortopedia e neurocirurgia.

Serviço de Imagiologia

Este serviço compreendia a rotação pelas áreas de ecografia, radiografia e tomografia axial computadorizada. As últimas duas funcionavam num horário entre as 8h-16h, enquanto que a ecografia tinha um horário das 14h-21h.

Nestas áreas, o autor participou no posicionamento correto dos animais, na sedação e anestesia dos animais e na análise posterior dos exames realizados.

Serviço de Internamento

O serviço de internamento compreendia a realização de turnos de 12 horas, diurnas ou noturnas. O autor era responsável pelo acompanhamento dos animais hospitalizados realizando a monitorização dos seus parâmetros clínicos, a preparação e administração da medicação prescrita pelo Médico Veterinário, a gestão da sua alimentação e passeios, bem como, a limpeza dos animais e jaulas. No internamento também foram feitos outros procedimentos, tais como, a mudança de pensos, limpeza de feridas, venopunção para colocação de cateteres e sistemas de venóclise, colheita de amostras de sangue, colocação de sondas nasogástricas e algaliação.

Serviço de Medicina Interna

No serviço de medicina interna do HEV o autor participou em primeiras consultas de animais, consultas de rotina e de seguimento, bem como, em consultas de referência nas diversas áreas de especialidade que o HEV possui.

Nas diversas consultas, foi possível ao autor recolher a história pregressa e anamnese dos animais, realizar um exame físico detalhado a cada paciente e discutir cada caso clínico em termos de abordagem de diagnóstico e tratamento com o Médico Veterinário responsável. Foi também possível participar em vários procedimentos médicos, destacando-se as colheitas de amostras de sangue, colocação de cateteres e sistemas de venóclise, a preparação e administração de fármacos por diferentes vias, realização de exames citológicos através de PAAF ou zaragatoas, entre outros.

I - Introdução

A concentração de glucose no interior dos eritrócitos varia consoante as diferentes espécies e por ordem decrescente, têm a seguinte ordem: Homem > cães > gatos.

Ao utilizarmos glucómetros de uso humano (GPMS-H) na medição da glicemia em cães e gatos, o valor desta pode ser subestimado, na medida em que, existe uma menor concentração de glucose no interior dos eritrócitos (Cook, 2012).

Atualmente, com o desenvolvimento de novos glucómetros específicos para cães e gatos (GPMS-CG), os resultados da sua *performance* na medição da glicemia nos animais começam a ser conhecidos (Johnson, Flatland, Fry & Kirk, 2009). Muitos destes estudos revelam alguma discordância entre os diferentes tipos de glucómetros, nomeadamente, no impacto da sua má precisão na tomada de decisões clínicas apropriadas (Cohen, Christopher, Kass, Feldman & Nelson, 2009).

No estudo de Johnson *et al* (2009) nem o GPMS-CG, nem o GPMS-H obtiveram uma concordância perfeita com o método de química húmida utilizado laboratorialmente. No entanto, a média das diferenças de resultados entre cada glucómetro e o método de referência, isto é, o método laboratorial, foi inferior para o GPMS-CG. Num outro estudo comparativo realizado por Cohen *et al* (2009) foi avaliada a concordância de resultados entre 6 glucómetros com o método laboratorial. Os resultados foram semelhantes ao de Johnson *et al* (2009) pois o GPMS-CG obteve, também, uma média das diferenças inferior em comparação com os outros 5 GPMS-H.

A realização de curvas de glicemia é necessária para avaliar a resposta à insulinoaterapia e fazer ajustes prudentes. Muitas destas curvas são feitas com recurso a glucómetros de uso humano, que podem dar uma percepção errada do controlo dos níveis de glicemia em animais diabéticos (Nelson, 2015a).

II - Monitorização e acompanhamento de cães e gatos diagnosticados com *diabetes mellitus* não complicada

1. Diferença entre *diabetes mellitus* não complicada e *diabetes mellitus* complicada

A *diabetes mellitus* (DM) tem diferentes apresentações clínicas no momento do diagnóstico. Deste modo, classifica-se clinicamente como *diabetes mellitus* não complicada (DMNC) ou *diabetes mellitus* complicada (DMC). Esta última, também designada por cetoacidose diabética, caracteriza-se por um desequilíbrio eletrolítico e um desequilíbrio ácido-base devido ao excesso de glucose e corpos cetónicos em circulação. Geralmente, estes animais apresentam-se com história de anorexia, vômito e alterações de comportamento. No exame clínico deteta-se, de imediato, a prostração, a desidratação, as alterações respiratórias características desta doença, nomeadamente, alterações do ritmo respiratório, isto é, a respiração de Kussmaul (Nelson, 2010).

Na DMNC os animais apresentam-se clinicamente compensados e exibem os sinais clínicos clássicos da doença, como a poliúria (PU), a polidipsia (PD) e a perda de peso (PP), mantendo-se o apetite normal ou até mesmo aumentado (Nelson, 2014).

A diferenciação entre a DMNC e DMC reside na capacidade do organismo metabolizar ou não os corpos cetónicos. Assim, quando esta capacidade está ultrapassada, existe uma acumulação progressiva de corpos cetónicos na corrente sanguínea que culmina num estado de acidose metabólica (Pernas & Rey, 2014). Tal facto, acontece quando os proprietários dos animais menosprezam, ou falham em detetar os primeiros sinais da doença, havendo uma progressão para o estado de cetoacidose diabética (Reusch, Kooistra & Robben, 2010a).

A cetoacidose diabética também poderá surgir a longo prazo, em animais diabéticos já em tratamento mas, que por diversas razões, possuem um mau controlo prolongado da doença (Greco, 2014).

Assim, é de grande importância que o Médico Veterinário estabeleça esta diferença, *a priori*, pois as abordagens terapêuticas para estas duas formas de apresentação da DM são bastante distintas. Enquanto que os pacientes diagnosticados com DMNC não necessitam de hospitalização, nem de cuidados intensivos, aqueles que são diagnosticados com DMC necessitam de uma terapêutica agressiva, dado ser uma situação que coloca em risco a vida do animal (Nelson, 2014).

2. Monitorização e acompanhamento de cães e gatos diagnosticados com *diabetes mellitus* não complicada

O tratamento de animais diabéticos tem como principais objetivos (Cook, 2011):

- Minimizar os sinais clínicos originados pela hiperglicemia persistente;

- Prevenir episódios de hipoglicemia;
- Manter uma condição corporal aceitável;
- Prevenir as complicações diabéticas:
 - Cetoacidose diabética;
 - Infecções do trato urinário;
 - Cataratas;
 - Neuropatia periférica.

O acompanhamento e controlo a longo prazo dos animais diabéticos não é tão simples como obter o seu diagnóstico, representando assim, um verdadeiro desafio para o Médico Veterinário. A eliminação da manifestação dos sinais clínicos observados pelos proprietários através de um regime terapêutico adaptado à sua rotina, é um dos objetivos base para o bom controlo desta doença, assim como, evitar os episódios de hipoglicemia ocasionados pelo tratamento com insulina. Também é necessário não nos esquecermos que poderão existir outras complicações que resultam de longos períodos de hiperglicemia e que devem ser controladas (Sparkes *et al.*, 2015).

Existem várias opções para monitorizar a DM canina e felina, no entanto, a sua escolha é influenciada por condições inerentes aos proprietários destes animais, destacando-se a sua condição socioeconómica, o seu nível de motivação e as suas expectativas em relação ao animal (Cook, 2012).

A compreensão do proprietário sobre a fisiopatologia da DM é importante para uma maior sobrevivência dos animais diabéticos. Com efeito, é necessário esclarecer que a DM é uma doença dinâmica e que são necessários ajustamentos de insulina ao longo de toda a vida do animal. O proprietário também deve ser informado dos custos associados ao tratamento da DM logo de início (Rucinsky *et al.*, 2010).

2.1. Ensinaamentos essenciais a fornecer ao proprietário de um paciente diabético

Uma das mais importantes fases do acompanhamento do paciente diabético é, precisamente, a primeira consulta. Nesta, o Médico Veterinário tem a oportunidade de explicar ao proprietário os desafios e os contratempos inerentes à doença que o seu animal padece (Reusch *et al.*, 2010a). Uma eficiente comunicação entre o Médico Veterinário e o proprietário facilita o acompanhamento e o controlo dos animais diabéticos e melhora a sua qualidade de vida (Cook, 2012). Assim, a Associação de Hospitais Veterinários Americanos que emitiram as últimas *guidelines* sobre o manejo da DM canina e felina (Rucinsky *et al.*, 2010), destacam a importância desta mesma comunicação entre Médico Veterinário e proprietário do animal no controlo da DM. O proprietário deve ficar com uma ideia clara e realista sobre o compromisso

em que está envolvido e é fundamental esclarecer, desde início, todas as questões relacionadas com o tratamento, as complicações, as consultas de rotina ao longo da vida, os custos associados e, ainda, a necessidade de se estabelecerem rotinas para o dia-a-dia, tais como, para a alimentação, para o exercício físico, para a administração de insulina, entre outras. Toda esta informação deve ser colocada por escrito ou, caso existam no Centro de Atendimento Médico Veterinário (CAMV), em folhetos informativos, para que o proprietário possa ter acesso às instruções sempre que seja necessário (Alenza, 2014).

Os Médicos Veterinários também têm a responsabilidade de adaptar um esquema terapêutico ao estilo de vida e rotina de cada proprietário, de modo a minimizar o impacto na qualidade de vida do mesmo, enquanto cuidador de um animal diabético. Por exemplo, é possível dar alguma flexibilidade no horário das administrações de insulina ($12h \pm 2h$) ou, até mesmo, não administrar uma dose de insulina quando o proprietário, por qualquer razão, não o consegue realizar (Reusch *et al.*, 2010a; Sparkes *et al.*, 2015). No momento do diagnóstico, é necessário alertar o proprietário para o facto da estabilização da DM demorar, geralmente, 2 a 3 meses e que as consultas de reavaliação serão necessárias para o resto da vida do animal (Rucinsky *et al.*, 2010; Reusch, 2014).

Muitos dos proprietários têm noção de que os seus animais diabéticos devem ter valores de glicemia semelhantes aos de outros animais não diabéticos, com receio das complicações que conhecem no homem. Porém, esta procura por valores euglicémicos em animais diabéticos, está associada a episódios de hipoglicemia mais recorrentes (Gilor & Graves, 2010). Assim, o Médico Veterinário deve tranquilizar os proprietários referindo que são necessários alguns anos para o aparecimento destas complicações, tais como, a retinopatia e as doenças vasculares. Com efeito, a esperança média de vida dos animais diabéticos ou saudáveis, é curta para permitir o aparecimento destas manifestações clínicas (Rucinsky *et al.*, 2010; Niessen, 2012).

No que diz respeito ao medo das administrações de insulina ao animal, muitos proprietários podem-se mostrar relutantes ao tratamento. Assim, é importante que o Médico Veterinário auxilie o proprietário a ultrapassar este receio inicial, demonstrando-lhe que a insulinoterapia é das principais medidas terapêuticas para o controlo da DM e a aplicação injetável é de fácil procedimento. Na realidade, a maior parte dos proprietários ganha segurança na administração de insulina ao seu animal, ao longo do tempo (Niessen *et al.*, 2012; Thompson, Lathan & Fleeman, 2015).

A exemplificação da medição da glicemia pelo Médico Veterinário, muitas vezes não chega. É então recomendado facultar ao proprietário algum suporte digital, sob a forma de vídeos a explicar a técnica, para que este possa aceder sempre que necessitar (Reusch, 2014). Depois

de explicada a técnica para medição da glicemia, a maioria dos proprietários prefere realizar as curvas de glicemia em casa por causar menos *stress* ao animal, ser mais cómodo e económico (Kley, Casella & Reusch, 2004; Rand, 2012).

2.2. Monitorização do paciente diabético no CAMV (Médico Veterinário)

2.2.1. Avaliação clínica periódica

Os animais recém-diagnosticados com DM necessitam, geralmente, de consultas de acompanhamento com uma frequência de 1-2 semanas até se estabelecer um esquema terapêutico adequado ao animal. Posteriormente, esta periodicidade das consultas é mais alargada no tempo (1-3 meses) apenas para reavaliação do animal.

Nestas consultas de reavaliação, no interrogatório conducente à anamnese deveremos incentivar o proprietário a descrever os sinais clínicos observados pelo mesmo, tais como, alterações do peso e atividade, presença de PU/PD, dado serem muitos úteis para se ter uma noção do controlo da DM canina em ambiente doméstico (Briggs, Elliott, Feldman, Neal & Nelson, 2000). Porém, no caso dos gatos diabéticos esta avaliação dos sinais por parte dos proprietários é mais difícil (Webb, 2002).

O Médico Veterinário, nestas avaliações periódicas, deverá sempre realizar o exame físico do animal, registar o seu peso e colher amostras de sangue, pelo menos, para doseamento da frutossamina. A realização de curvas de glicemia torna-se necessária nas situações em que o proprietário não está satisfeito com estado geral do animal (*e.g.* presença de PU/PD, ocorrência de hipoglicemia), se ao exame físico o Médico Veterinário deteta sinais sugestivos de mau controlo (*e.g.* perda de peso), se o resultado do doseamento da frutossamina está elevado ou, ainda, quando foram feitos ajustes recentes na dose de insulina (Rucinsky *et al.*, 2010).

2.2.2. Determinação da glicemia

Nos CAMVs, a avaliação da concentração sanguínea de glucose nos animais pode ser realizada com recurso a glucómetros, ou através do uso de máquinas laboratoriais de análises bioquímicas.

2.2.2.1. Com recurso a glucómetros

Os glucómetros constituem um excelente aparelho para que, de uma forma rápida e prática, se avalie a glicemia do animal. Com efeito, o resultado é conhecido em poucos segundos apenas

com uma pequena amostra de sangue. Os glucómetros também permitem a realização das curvas de glicemia em casa pelos proprietários (Tauk, Drobotz, Hess & Wallace, 2015).

Apesar de todas estas vantagens, as concentrações sanguíneas de glucose sofrem variações ao longo do dia, razão pela qual o resultado de apenas uma medição da glicemia pode dar uma percepção errada do controlo dos níveis de glicemia do paciente diabético em causa (Reusch, 2014). Para além disso, existem vários fatores que podem influenciar os resultados obtidos pelo glucómetros, tais como, o hematócrito, a altitude, a temperatura, a humidade, a hipotensão, a hipóxia e a concentração de triglicerídeos (Skyler & Cohen, 1997).

Cohen *et al* (2009) realizaram um estudo sobre a precisão de 6 glucómetros distintos, um dos quais específico para animais (*AlphaTrack*). Os resultados obtidos por estes autores evidenciaram uma menor diferença de resultados entre o GPMS-CG e o método laboratorial de referência. Tal facto, pode justificar-se devido aos GPMS-H estarem calibrados de acordo com a distribuição da glucose no plasma e nos eritrócitos em pessoas. Com efeito, nos cães e gatos esta distribuição é diferente, do qual resulta numa menor precisão quando se utilizam estes equipamentos na avaliação da glicemia nestes animais (Rand, 2012).

2.2.2.2. Com recurso a equipamentos de análises laboratoriais pelos métodos de química húmida

A medição de glicemia em laboratório é mais precisa. Contudo, é mais demorada, pois não só envolve a venopunção do animal para colheita de amostras de sangue, como também, a preparação das amostras em plasma ou soro e posterior análise pelo equipamento supramencionado (Domori *et al.*, 2014).

2.2.3. Doseamento da frutossamina

Com a introdução da medição de proteínas glicadas, como é o caso da frutossamina em Medicina Veterinária, o Médico Veterinário tem ao seu dispor um outro modo de monitorizar o controlo da doença. A frutossamina é uma proteína plasmática que se une irreversivelmente à glucose ao longo do tempo, através de uma reação não enzimática e independente da ação da insulina (Davison, 2012). Com efeito, oferece uma média da glicemia do animal diabético de 1 a 3 semanas anteriores à realização desta análise (Kaneko, Feldman, Heusner, Kawamoto & Koizumi, 1992).

Uma das principais vantagens do doseamento da frutossamina em cães e gatos diabéticos, é permitir o acesso rápido e fácil ao controlo dos níveis de glicemia, após um ajuste no protocolo terapêutico de insulinoaterapia pelo Médico Veterinário (Reusch, Liehs, Hoyer, & Vochezer, 1993).

Os níveis elevados de frutossamina são sugestivos de mau controle e níveis mais baixos são indicativos de melhor controle da DM (Nelson, 2015a). Na tabela 2, é possível observar os valores de referência da frutossamina, bem como, a sua interpretação em animais diabéticos.

Tabela 2 - Valores de referência da frutossamina em animais diabéticos (segundo Nelson, 2014).

	Cães	Gatos
Intervalo de referência	225 – 375 $\mu\text{mol/L}$	190 – 365 $\mu\text{mol/L}$
Interpretação em diabéticos		
Excelente controle	350 – 400 $\mu\text{mol/L}$	
Bom controle	400 – 450 $\mu\text{mol/L}$	
Razoável controle	450 – 500 $\mu\text{mol/L}$	
Mau controle	> 500 $\mu\text{mol/L}$	
Hipoglicemia prolongada/ Remissão diabética (gatos)	< 300 $\mu\text{mol/L}$	

Porém, a interpretação dos valores de frutossamina nunca deve ser feita de forma isolada. Assim, é recomendado relacionar estes valores com o quadro clínico do animal, nomeadamente, a anamnese e os sinais clínicos detetados no exame físico (Nelson, 2014).

Com efeito, um valor elevado de frutossamina de um determinado paciente diabético, não demonstra a razão do mau controle dos níveis de glicemia, apenas sugere que o animal está mal controlado, enquanto que, um valor baixo da frutossamina pode revelar episódios de hipoglicemia prolongada ou remissão diabética, no caso dos gatos (Reusch, 2015). Todavia, os valores de frutossamina podem ter uma falsa redução do seu resultado em animais que apresentem hipoproteinemia, azotémia e/ou hiperlipidemia (Pattullo & Kidney, 2014).

2.2.4. Doseamento da hemoglobina glicada

A hemoglobina glicada tem origem num processo de glicosilação em tudo semelhante ao processo que dá origem à frutossamina. Contudo, a hemoglobina glicada indica-nos um período temporal de glicemia que é superior ao da frutossamina. Com efeito, a hemoglobina glicada está no interior dos próprios eritrócitos, os quais têm um tempo de semi-vida de cerca de 70 dias nos gatos e 110 dias nos cães (Jain, 1993; Reusch, 2015).

Os valores da hemoglobina glicada tal como a frutossamina, vão sendo cada vez mais elevados consoante a elevação das concentrações de glucose sanguínea (Nelson, 2014). No entanto, esta análise que é realizada rotineiramente em Medicina Humana para o controle da DM, em

Medicina Veterinária, não oferece grande vantagem relativamente ao doseamento de frutossamina em cães e gatos diabéticos. Assim, em Medicina Veterinária o doseamento de frutossamina é mais útil de dosear dado que o controlo dos níveis de glicemia deve ser realizado de um modo mais frequente. Contrariamente, em Medicina Humana é mais utilizada a hemoglobina glicada, uma vez que os pacientes diabéticos conseguem fazer o seu próprio controlo dos níveis de glicemia, assim como os ajustes das doses de insulina a administrar (Webb, 2002).

2.2.5. Análise de urina tipo II e urocultura

A análise de urina tipo II e urocultura devem ser realizadas por rotina em qualquer paciente diabético. Tal facto justifica-se porque, a partir de um determinado limite de glicemia, o limiar de reabsorção tubular de glucose no rim é ultrapassado, fazendo com que o excesso de glucose seja perdido na urina. Assim, nos cães, a presença de glicosúria ocorre quando a glicemia ultrapassa os 200 mg/dL e quando excede os 250 mg/dL nos gatos (Rucinsky *et al.*, 2010). Devido ao seu forte poder osmótico, a acumulação de glucose na urina provoca uma diurese osmótica responsável pelo aparecimento de dois típicos sinais clínicos da DM, a poliúria e polidipsia compensatória (Reusch *et al.*, 2010a).

A glicosúria é um ótimo meio de proliferação bacteriana, razão pela qual muitos dos pacientes diabéticos têm infeções do trato urinário. Assim, é comum encontrarmos na análise de urina tipo II a presença de bacteriúria, hematória e/ou piúria pelo que, muitas vezes é necessário também realizar uma urocultura (Nelson, 2015b). Num estudo realizado por Forrester, Dalton, Holtzman, Huffman & Troy (1999) 50% de cães diabéticos apresentaram uma infeção do trato urinário oculta, mas na observação do sedimento urinário não foi observado piúria. Devido a este facto, estes autores aconselham que seja sempre realizada uma urocultura mesmo que os animais apresentem um análise de urina tipo II normal, sobretudo nos casos em que exista suspeita de uma insulinoresistência devida a uma infeção oculta.

Numa análise de urina tipo II, o exame bioquímico é realizado através de tiras de urina que, para além de outros componentes, podem detetar tanto glicosúria, como cetonúria. No entanto, no que diz respeito à cetonúria, as tiras não detetam o ácido β -hidroxibutírico, o qual é o primeiro corpo cetónico a surgir da beta-oxidação dos ácidos gordos livres e por isso, também o primeiro a surgir na fase inicial da DMC. Nos casos em que o Médico Veterinário suspeite da existência de cetoacidose diabética num animal, mas na análise de urina tipo II o animal apresente cetonúria negativa, existe a possibilidade de adicionar gotas de peróxido de hidrogénio à urina. Este, converte o β -hidroxibutirato em acetoacetado que, por sua vez, é então detetado nas tiras urinárias (Pernas & Rey, 2014). As tiras urinárias também poderão ser

utilizadas para a detecção de corpos cetónicos no plasma do animal e é de grande utilidade, sobretudo, nos animais em que a colheita de urina é difícil de obter (Brady, Dennis & Wagner-Mann, 2003).

Atualmente, existem medidores portáteis semelhantes a glucómetros, que detetam de modo rápido e prático a presença de corpos cetónicos no sangue, inclusive o ácido β -hidroxibutírico (Nelson, 2015b).

2.2.6. Curvas de glicemia

As curvas de glicemia são um método imprescindível na avaliação de um paciente diabético sendo um procedimento muito utilizado na prática clínica, quer nas fases iniciais do diagnóstico, quer ao longo de toda a vida do paciente diabético. No entanto, o Médico Veterinário deve anteriormente avaliar todos os outros parâmetros menos invasivos tal como a anamnese, exame físico, e ainda, o valor de frutossamina (Reusch *et al.*, 2010a; Reusch, 2015). Quando as curvas de glicemia são realizadas muito frequentemente no cão e no gato, estes podem desenvolver aversão a este procedimento (Nelson, 2015a). Com efeito, um estudo com gatos realizado por Alt, Haessig, Kley e Reusch (2007), demonstraram que a realização de curvas de glicemia em dias consecutivos e/ou muito próximos provoca hiperglicemia induzida pelo *stress*. O medo provoca a libertação de catecolaminas (*e.g.* adrenalina), que originam um aumento drástico na concentração sanguínea de glucose, podendo mesmo ultrapassar valores de 500 mg/dL em gatos diabéticos (Cook, 2012). Os cães, apesar de não serem tão afetados pelo *stress*, também podem desenvolver aversão ao procedimento se existir, tal como nos gatos, uma repetida manipulação para a realização das curvas de glicemia (Davison, 2012).

Uma única curva de glicemia pode não refletir o verdadeiro controlo dos níveis de glicemia do animal, na medida em que existe uma grande variabilidade nos resultados de curvas de glicemia executadas em dias diferentes. Tal facto pode acontecer mesmo em animais com a sua DM bem controlada (Reusch *et al.*, 2010a; Davison, 2012). Um estudo realizado em gatos diabéticos demonstrou que existia uma grande variabilidade entre as curvas de glicemia realizadas, tanto em ambiente hospitalar, como nas realizadas em casa. No mesmo estudo, os gatos apesar de terem exatamente o mesmo esquema de insulino-terapia, de dieta, de exercício físico e em ambiente equivalente, apresentaram curvas de glicemia com resultados variáveis quando foram realizadas em dias diferentes. A justificação para esta inconstância nos valores parece estar relacionada com uma função residual das suas células β pancreáticas ou, ainda, numa alteração da ação de insulina (Alt *et al.*, 2007). Neste sentido, os clínicos deverão realizar outras curvas antes de procederem a alterações na terapêutica, quando os resultados

apresentados numa determinada curva não coincidem com a sintomatologia apresentada pelo animal (Niessen, 2015).

A realização de uma curva de glicemia não deve ser realizada quando são feitas as alterações necessárias na dose de insulina. Com efeito, deve-se esperar que o organismo do animal se adapte à nova dose, pelo que é indicado realizar apenas a nova curva 1-2 semanas depois (Rucinsky *et al.*, 2010).

As curvas de glicemia são realizadas quase exclusivamente por glucómetros, na medida em que, tal como foi referido anteriormente, apresentam várias vantagens comparativamente aos aparelhos utilizados em laboratório (Domori *et al.*, 2014).

2.2.6.1. Protocolo para realização de uma curva de glicemia no CAMV

Para a realização de uma curva de glicemia em ambiente hospitalar, todos os animais diabéticos devem manter a sua rotina diária de alimentação e administração de insulina (Cook, 2012). O jejum pode interferir com a regulação da glicemia e enviesar os resultados da curva (Bennett, 2002).

Segundo Davison (2002), antes de os animais se deslocarem ao CAMV para a realização de uma curva de glicemia, devem ter acesso a uma refeição matinal seguida da administração da dose de insulina. De imediato, o mesmo e o seu animal, têm que se deslocar ao hospital para iniciar a curva de glicemia. No CAMV são colhidas pequenas amostras de sangue de 2 em 2 horas, durante 12 ou 24 horas, para medição das concentrações de glucose. Estes intervalos de tempo entre as medições podem ser mais curtos, isto é, cerca de 1h, sobretudo nos casos em que exista uma forte suspeita de uma crise de hipoglicemia e, consequentemente, de efeito de Somogyi (Davison, 2012).

As amostras de sangue são, geralmente, retiradas na região da orelha e/ou nas almofadinhas plantares e é utilizada para o efeito uma lanceta própria. Uma alternativa a este método consiste na recolha de amostras de sangue por venopunção da veia cefálica ou da veia safena lateral (Reusch, 2014).

2.2.6.2. Principais problemas encontrados na realização de curvas de glicemia no CAMV

Os resultados obtidos em curvas de glicemia que são realizadas em ambiente hospitalar, podem, muitas vezes, ser influenciados por uma panóplia de fatores que comprometem a validação dos resultados obtidos (Reusch, 2014). Tal facto ocorre no caso dos pacientes que não comem durante a hospitalização, ou que desenvolvem hiperglicemia devido a *stress*. Neste último caso, sobretudo nos gatos, o Médico Veterinário deve apenas realizar as curvas de glicemia quando é necessário realizar ajustes na insulino-terapia (Nelson, 2014).

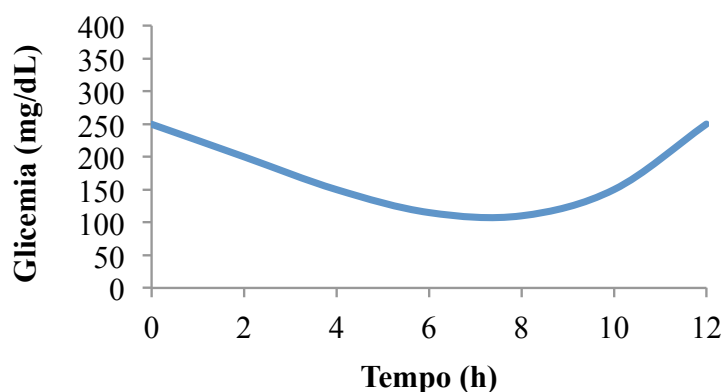
Outras dificuldades associadas à realização de curvas de glicemia em CAMV, consistem nos custos inerentes para o proprietário e no inconveniente de se deslocar a este local (Cook, 2012).

2.2.6.3. Interpretação

As principais variáveis a identificar ao terminar uma curva de glicemia são: a média da glicemia, a duração do efeito da insulina, a sua eficácia, o valor de nadir ou concentração mínima de glicemia, a concentração máxima de glicemia atingida e, desta forma, determinar o diferencial glicémico (Rucinsky *et al.*, 2010).

No controlo da DM em cães e gatos, é preferível que exista uma ligeira hiperglicemia, do que uma possível ocorrência de um ou mais episódios de hipoglicemia. No gráfico 1 está representado um exemplo de uma curva de glicemia perfeita onde o valor de nadir se situa entre os 80 e 130 mg/dL, com uma concentração máxima de glicemia inferior a 300 mg/dL e uma média dos valores de glicemia obtidos inferior a 250 mg/dL. Os animais com glicemias entre os 100 – 300 mg/dL, quer durante o dia, quer durante a noite apresentam geralmente um bom estado clínico (Nelson, 2014).

Gráfico 1 - Exemplo de uma curva de glicemia perfeita (insulina administrada em t=0h).



O valor ideal de nadir tem ligeiras variações segundo a opinião de diferentes fontes bibliográficas. Assim, tal como supramencionado, é importante que a interpretação das curvas de glicemia seja feita em associação com os outros parâmetros para avaliar o controlo dos níveis de glicemia do paciente diabético (Machado, 2010).

No diagrama 1, podemos observar um esquema de interpretação de resultados obtidos numa curva de glicemia, de modo a auxiliar o Médico Veterinário assistente de um animal diabético. Neste diagrama, logo de início, o mais importante é determinar a eficácia da insulina a qual pode ser estimada através do cálculo do diferencial glicémico, isto é, através

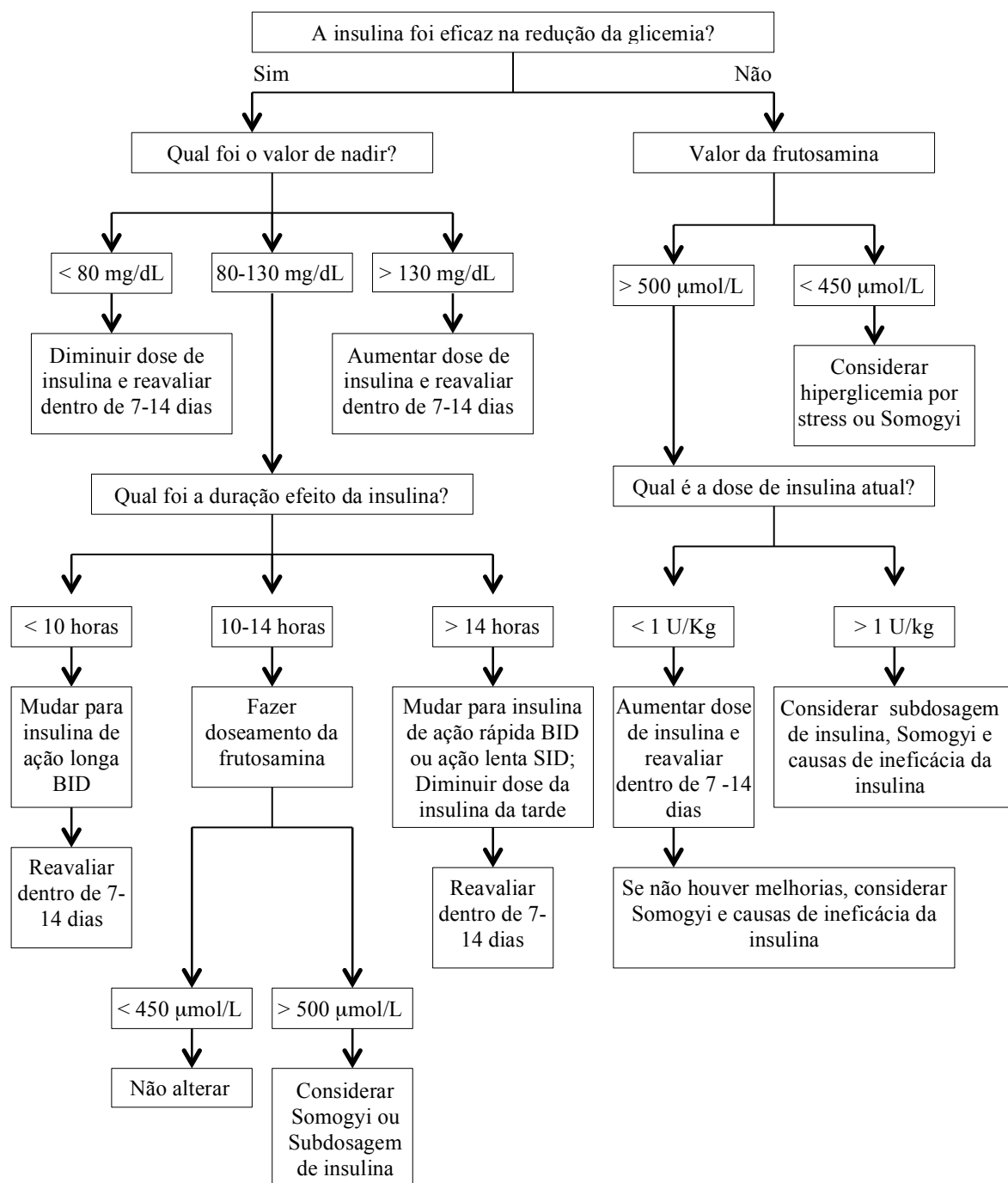
da diferença entre o valor mais alto e mais baixo de glicemia apresentados. Nesta medida, ainda existem outros dois parâmetros a acrescentar neste caso: a dose da insulina e o valor mais alto de glicemia apresentada (Reusch, 2014). Nos gatos, na medida em que a maior parte utiliza insulinas de absorção lenta (*e.g.* glargina), também chamadas de “*peakless insulins*”, o diferencial glicêmico normalmente tem um valor mais baixo (Weaver, Chan, Freeman, Mahony & Rozanski, 2006).

Seguidamente, depois da determinação da eficácia da insulina, deve-se interpretar o valor de nadir. Assim, caso o nadir obtido seja superior a 130 mg/dL, a dose de insulina poderá necessitar de um pequeno aumento. Ao invés, se for menor que 80 mg/dL é necessário reduzir a dose de insulina (Nelson, 2015a).

Depois desta determinação, devemos ter em conta a duração do efeito de insulina, isto é, o tempo que decorre entre a administração da insulina e a subida da glicemia para valores de 250-270 mg/dL, após o nadir. É importante conhecer esta variável pois existem animais em que a duração da insulina é demasiado curta (< 10 horas) e outros, em que o seu efeito é mais prolongado (> 14 horas). No primeiro caso pode existir um reaparecimento dos sinais clínicos da DM. Porém, no segundo caso, a probabilidade de ocorrência de hipoglicemia é maior (Nelson, 2014; Reusch, 2014). Idealmente, a glicemia apresentada na altura da administração da insulina, deve ser inferior a 300 mg/dL e o nadir deve ocorrer 8h após a injeção. Para haver uma estimativa correta da duração do efeito da insulina, o animal não poderá apresentar resultados inferiores a 80 mg/dL ou descidas abruptas na sua glicemia (Nelson, 2015a).

A interpretação dos resultados obtidos por uma curva de glicemia deve ser associada aos valores de frutossamina, assim como, ao quadro clínico que é apresentado pelo animal, pois assim, a interpretação é mais segura e mais fiável (Reusch, 2014).

Diagrama 1 - Diagrama para a interpretação dos resultados obtidos em curva de glicemia (segundo Nelson, 2014).



2.2.7. Sistemas de monitorização contínua de glucose

Os sistemas de monitorização contínua da glucose (SMCG) são utilizados em Medicina Humana por alguns pacientes diabéticos e começam a ser também utilizados em cães e gatos diabéticos (Affenzeller, Thalhammer & Willmann, 2011). Estes sistemas realizam uma curva de glucose pormenorizada, assim como, de maior duração (72h). Também são sistemas menos

invasivos e no caso da sua utilização, não é necessário o internamento do animal (Wiedmeyer & DeClue, 2008).

O modo de ação destes sistemas consiste numa sonda que deteta a glucose no fluido intersticial subcutâneo (FIS), através da enzima glucose oxidase e por um transmissor, que emite os resultados obtidos para um monitor. A concentração de glucose no FIS mimetiza a concentração de glucose no sangue e existe uma boa correlação entre ambas (Bantle & Thomas, 1997; Morretti *et al.*, 2010; Mori *et al.*, 2013). O monitor regista valores de glucose a cada 5 minutos os quais, seguidamente, são transferidos para um computador que faz o seu processamento (Nelson, 2014). Assim, os SMCG além de obterem um grande número de dados, detetam com maior precisão o valor do nadir, o pico máximo da glucose e os períodos de hipoglicemia, quando comparado com as curvas de glicemia realizadas com os glucómetros tradicionais, em que apenas se doseia a concentração de glucose de 2h em 2h (Davison *et al.*, 2003a; Moretti *et al.*, 2010).

Uma outra vantagem dos SMCG é patentear a glicemia que o animal tem em tempo real. Proporcionam assim, um acesso rápido ao resultado e uma rápida intervenção em períodos de hipoglicemia (Dietiker-Moretti *et al.*, 2011; Nelson, 2015a).

Um outro aspecto a realçar é que esta nova geração de dispositivos tem ainda a vantagem de reduzir o desconforto do animal, pois permitem que o monitor fique separado fisicamente do corpo do animal, assim como, existe uma transferência dos dados através de uma rede sem fios para o monitor referido (Moretti *et al.*, 2010).

Num estudo com gatos que receberam bólus de glucose por via endovenosa (EV), o intervalo de tempo entre o aumento da glicemia e o posterior aumento da glucose no FIS, foi de cerca de 11,4 minutos. Deste modo, os resultados obtidos sugerem que o uso destes sistemas em tempo real, pode ser adequado para medir a glicemia no momento (Moretti *et al.*, 2010). Já Rebrin e Steil (2000) demonstraram também que rápidas mudanças na concentração da glucose sanguínea dão origem a rápidos aumentos na concentração de glucose intersticial.

Todavia, estes sistemas apresentam alguns pontos fracos que tornam a sua utilização ainda pouco frequente, no dia a dia do Médico Veterinário. Estes pontos fracos residem no facto de que o transmissor tenha de ficar a uma distância não superior a 2-3 metros do monitor, pois a transmissão dos resultados é feita sem fios, limitando a utilização destes aparelhos em casa. Esta limitação, é mais evidente em gatos, uma vez que nos cães, o monitor pode ser colocado facilmente na coleira sem causar grande incómodo para o animal. Também, a calibração do aparelho tem que ser realizada antes do início da curva, 6 horas após a primeira calibração e, posteriormente, de 12 em 12 horas. Para esta calibração é necessário recorrer ao uso de um GPMS. Caso os animais tenham concentrações inferiores a 40 mg/dL ou superiores a 400

mg/dL, todo o processo fica comprometido. Além disso, todos os resultados que estão fora do intervalo 40-400 mg/dl, não são dispostos no ecrã do monitor, só estando disponíveis quando terminada a curva e transferidos os dados para um computador. Uma outra desvantagem destes SMCG é o facto de terem um custo muito elevado, o qual constitui um obstáculo para a não utilização destes sistemas rotineiramente na prática clínica (Wiedmeyer & DeClue, 2008; Reusch, 2015).

Apesar de todos estes inconvenientes, realça-se o facto que os mesmos podem, em muito, ajudar a resolver muitas das limitações inerentes às tradicionais curvas de glicemia. Os animais que mais podem beneficiar da utilização destes sistemas mais modernos são, especialmente, os animais pouco colaborantes, agressivos, de difícil manipulação, assim como animais internados com cetoacidose diabética por vários dias (Moretti *et al.*, 2010; Reusch, 2015).

2.3. Monitorização do paciente diabético em casa

A monitorização do paciente diabético em casa pelo proprietário, é fundamental para um bom controlo da DM. Assim, os proprietários já depois de informados pelo Médico Veterinário assistente, devem estar atentos para o aparecimento dos sinais clínicos indesejáveis, assim como, serem capazes de realizar as medições de glicemia nos seus animais. Com efeito, podem comunicar ao Médico Veterinário assistente, que assim fica informado com mais regularidade do estado clínico do animal, assim como, poderá realizar adaptações na dose de insulina mais atempadamente (Reusch, 2015). Este facto é particularmente vantajoso para os gatos diabéticos, pois aumenta a probabilidade de alcançar uma concentração de glicemia estável e, provavelmente, a remissão diabética (Reusch, Casella & Kley, 2006). Teremos de ter sempre em conta, que este ajuste da dose de insulina deve ser feito apenas pelo Médico Veterinário e nunca pelo proprietário do animal (Sparkes *et al.*, 2015).

Aptekmann, Armstrong, Coradini e Rand (2014) analisaram as opiniões de 834 proprietários de cães e gatos diabéticos sobre as suas experiências enquanto cuidadores destes animais. Neste estudo, foi demonstrado que um dos principais inconvenientes observados pelos proprietários são os elevados custos da terapêutica, assim como, uma grande dificuldade em conseguir alguma pessoa para cuidar do seu animal, quando estes não estão disponíveis para o fazer, como por exemplo, durante as férias.

De modo a melhor organizar o registo dos resultados da monitorização do paciente diabético em casa, deve ser facultada uma folha de registos ao proprietário, tal como aquela que está apresentada no anexo 3. Esta folha tem o mesmo fim de que um diário do animal e no qual o proprietário pode anotar os valores de glicemia obtidos, a data das medições, as alterações de

comportamento encontradas, entre outras. O proprietário deve facultar este documento ao Médico Veterinário assistente na altura das reavaliações do controlo dos níveis de glicemia, para que o mesmo possa proceder a ajustes na terapêutica (Sparkes *et al.*, 2015).

2.3.1. Medição da glicemia em casa

O início das medições de glicemia pelos proprietários, em casa, só deve ser realizado depois de passadas 3 semanas após o diagnóstico da doença e da terapêutica com a insulina. Nesse período, o proprietário do animal não só deve se familiarizar com a doença, mas também, adaptar-se às novas rotinas de alimentação e de administração de insulina no seu animal diabético (Reusch, 2014).

É de realçar que uma única medição de glicemia a um paciente diabético é insuficiente para retratar o estado do seu controlo dos níveis de glicemia. Porém, em pacientes bem controlados (*i.e.* sem sinais clínicos relevantes e valor de frutossamina normal), os proprietários poderão fazer apenas uma medição de glicemia pré-insulina. Caso exista um bom controlo da DM, os valores variam entre os 180 – 270 mg/dL (Reusch, 2014). Estas medições de glicemia pontuais são ainda de maior utilidade quando os proprietários suspeitam de ocorrência de hipoglicemia no seu animal (Nelson, 2014).

Os locais geralmente utilizados para a medição da glicemia nos animais diabéticos pelos proprietários, são as almofadas plantares e a face interna do pavilhão auricular. Outros locais que podem ser utilizados apenas em cães, são os calos dos cotovelos e lábios (Cook, 2012).

2.3.2. Controlo do consumo de água

O controlo do consumo de água em animais diabéticos é uma outra técnica de monitorização de controlo dos níveis de glicemia que tanto pode ser realizada de um modo subjetivo, através das opiniões do proprietário, como também, idealmente, de forma objectiva, com recurso à medição da água disponível para aquele animal. Este último método é recomendado para os proprietários dos gatos que não toleram as medições de glicemia (Sparkes *et al.*, 2015).

O consumo de água diário de um gato sem DM pode variar entre 20 a 100 mL/Kg, dependendo do tipo de dieta que consome (húmida ou seca). Na tabela 3, estão descritas como realizar as alterações da dose de insulina com base no aumento, ou diminuição do consumo de água nos gatos diabéticos (Corgozinho, 2011).

Deste modo, se se observar uma redução do consumo de água podemos concluir que existe uma boa eficácia do tratamento da insulino terapia em gatos (Martin & Rand, 2007).

Para os gatos que não toleram de todo a medição da glicemia pelos convencionais glucómetros, ou para os proprietários que não conseguem realizar a medição, existe a possibilidade de realizar ajustes de acordo com a quantidade de água ingerida (Rand, 2012).

Tabela 3 - Alterações da dose de insulina de acordo com o consumo de água em gatos diabéticos (segundo Corgozinho, 2011).

Tipo de dieta	Consumo de água	Ajuste
Húmida	> 40 mL/Kg	Aumentar 0.5-1 U/injeção
	< 20 mL/Kg	Manter a dose de insulina
Seca	> 100 mL/Kg	Aumentar 0.5-1 U/injeção
	< 70 mL/Kg	Manter a dose de insulina

É importante referir que os ajustes das doses de insulina feitos sem realização de uma curva de glicemia, devem ser sempre moderados (máximo 0.5 U/gato q12h) e no mínimo intervalados 7 dias, até uma melhoria dos sinais clínicos (Sparkes *et al.*, 2015). No entanto, não deverão ser feitas alterações somente com base neste parâmetro, deve-se sim, reavaliar o controlo dos níveis de glicemia do animal, caso se verifique um aumento da ingestão de água (Sparkes *et al.*, 2015).

Não nos podemos esquecer que existem outros fatores que podem influenciar a ingestão de água, tais como a temperatura e a presença de doenças concomitantes (Martin & Rand, 2007).

2.3.3. Controlo da glicosúria e cetonúria

Tal como o controlo da ingestão de água, o controlo da glicosúria torna-se dispensável quando os proprietários são capazes de monitorizar a glicemia do seu animal, através da utilização de glucómetros (Reusch, 2014).

Os proprietários de animais diabéticos podem monitorizar a glicosúria e cetonúria dos seus animais diabéticos através do uso de tiras de urina. No entanto, a simples presença de glucose na urina é um método muito pouco específico para avaliar o controlo dos níveis de glicemia do paciente diabético. O proprietário não deve ajustar a dose de insulina com base na glicosúria que o seu animal apresenta, sob risco de provocar hipoglicemia no animal (Nelson, 2015a, Reusch, 2015).

A detecção de cetonúria e/ou de glicosúria persistente sugere um mau controlo da doença, necessitando o paciente diabético de uma reavaliação pelo Médico Veterinário (Nelson, 2014).

2.3.4. Realização de curvas de glicemia em casa

A realização de curvas de glicemia em casa são recomendadas por muitos Médicos Veterinários, na medida em que têm diversas vantagens sobre as realizadas num CAMV. Relativamente a estas vantagens, realça-se a redução dos custos, a redução do tempo despendido pelo proprietário, a manutenção da rotina do animal e, ainda, a redução da ansiedade/*stress* causados por um ambiente estranho (Cook, 2012).

Com efeito, sobretudo nos gatos, as curvas de glicemia são mais fiáveis quando realizadas no seu ambiente natural, isto é, em casa com os proprietários. Estes animais são mais sensíveis ao *stress* da hospitalização podendo alterar os níveis de glicemia (Alenza, 2014).

A realização de curva de glicemia em casa é em tudo semelhante àquela que é realizada no CAVM. Assim, a primeira medição deve ser feita em jejum e as seguintes, de 2 em 2 horas, até a segunda administração de insulina. Os resultados obtidos podem ser enviados por mensagem electrónica, fax ou por comunicação telefónica para o Médico Veterinário assistente. Este, com base nos valores apresentados, deve discutir com o proprietário as eventuais alterações na dose da insulina a administrar (Reusch, 2014).

2.3.5. Principais problemas encontrados na monitorização da glicemia em casa pelos proprietários

A simples realização da curva de glicemia num local onde o animal se sente mais confortável e tranquilo, como por exemplo, o sítio onde dorme, funciona como estratégia para facilitar todo o processo (Reusch *et al.*, 2006).

Existem várias dificuldades na medição de glicemia e na realização de curvas de glicemia nos animais com DM, em casa. Num estudo de Casella, Hässig e Reusch (2005) os principais problemas encontrados pelos proprietários de gatos diabéticos foram: dificuldades ao nível da contenção do animal, manuseamento correto da lanceta para obter a amostra de sangue, obtenção de uma gota de sangue com volume suficiente para a sua avaliação pelo glucómetro e, ainda, o correto uso do glucómetro e das suas tiras correspondentes. No mesmo estudo, a monitorização em casa foi considerada pela maioria dos proprietários uma tarefa simples e exequível. No caso dos cães, a maioria dos proprietários também revela que são capazes de realizar as medições de glicemia a longo prazo (Casella, Hässig, Reusch & Wess, 2003).

3. Gestão e controlo das complicações da insulino-terapia

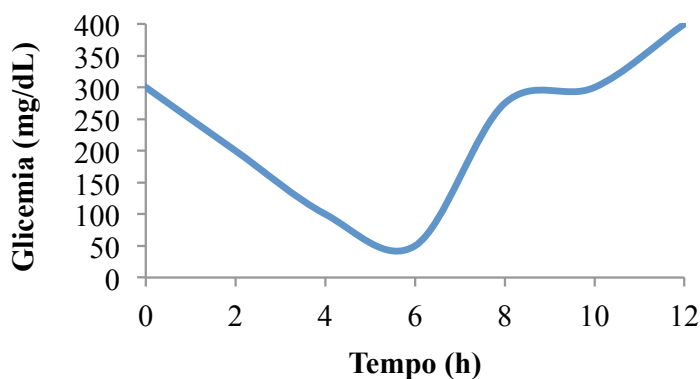
3.1. Hipoglicemia

A hipoglicemia é caracterizada por uma redução da concentração de glucose plasmática para níveis de glicemia inferiores do intervalo de referência (Davison, 2012).

O Médico Veterinário deverá alertar o proprietário para os sinais de hipoglicemia, sendo estes: a letargia, a ataxia, a fraqueza, a inclinação da cabeça, os tremores musculares, as convulsões e o coma. Estes últimos, de uma maneira variável, surgem quando as concentrações de glucose no sangue descem abaixo dos 50 mg/dL (Reusch *et al.*, 2010a).

A hipoglicemia coloca em sério risco a vida do animal e o organismo tenta defender-se, ativando uma série de mecanismos contrarreguladores, tais como, a libertação de hormonas hiperglicemiantes como a glucagina e o cortisol e, ainda, um aumento das catecolaminas. Esta resposta ocorre após um episódio de hipoglicemia grave, tem uma duração de 72h e designa-se como efeito de Somogyi (Gráfico 2). Neste sentido, pode ser necessário realizar mais do que uma curva de glicemia para que seja demonstrada a ocorrência deste fenómeno (Reusch, 2014; Nelson, 2015).

Gráfico 2 - Efeito de Somogyi (insulina administrada em t=0h).



Nos animais diabéticos, os episódios de hipoglicemia são por vezes imperceptíveis para o proprietário e podem ser desencadeados por várias situações, como (Nelson, 2014):

- O aumento súbito na dose de insulina;
- As situações de inapetência sem adicional ajuste na dose de insulina;
- A sobreposição excessiva na ação da insulina em animais recebendo insulina BID;
- O exercício físico muito intenso (cães);
- A remissão diabética (gatos);
- Depois de uma melhoria súbita na insulino-resistência.

O tratamento de urgência da hipoglicemia em casa pelo proprietário, apenas poderá ser realizado através da administração de uma fonte rica em açúcar na mucosa bucal e, no CAMV, pela administração EV de dextrose 2,5 % - 5%. Em Medicina Humana utiliza-se, também, a glucagina com administração subcutânea (SC) ou intramuscular (IM) no braço, coxa ou nádegas para estados de hipoglicemia grave, nos quais os outros métodos não têm sucesso. Em Medicina Veterinária, a glucagina pode prevenir alguns casos de morte induzida por hipoglicemia grave nos animais diabéticos e, ainda, reduzir a ansiedade e o medo dos proprietários do aparecimento episódios de hipoglicemia (Niessen, 2012).

Depois de um episódio de hipoglicemia, quer em casa, quer no CAMV, a dose de insulina deve ser diminuída entre os 25 a 50%. No entanto, se existir apenas um episódio de hipoglicemia que é detetada através da realização de curvas de glicemia ou, quando se observa concentrações baixas de frutamina, a dose de insulina deve ser apenas reduzida em cerca de 10 a 20% (Nelson, 2015a).

3.2. Mau controlo da doença

Os animais que apresentam uma persistência dos sinais clínicos, valores de concentração de frutamina elevados, assim como, um valor de nadir superior ao intervalo de referência, têm a sua DM mal controlada. Esta má regulação, excluindo outros problemas relacionados com o proprietário e a insulina, deve ser seguida de uma curva de glicemia a fim de se conhecer causa da má regulação (Nelson, 2015a).

As causas mais frequentes de um mau controlo da DM podem ser observadas na tabela 4.

Tabela 4 - Problemas associados ao mau controlo da *diabetes mellitus* (segundo Cook, 2011).

Problemas relacionados com a insulina	Problemas relacionados com o proprietário	Problemas relacionados com o paciente
Aquecimento Congelamento Contaminação Agitação Diluição	Incorreta preparação da dose Ar no interior da seringa Incorreta seringa de insulina Injeção intradérmica Uso da mesma seringa Administração rápida	Surgimento de remissão Desequilíbrio energia/insulina Efeito da insulina Insulinorresistência

3.2.1. Problemas relacionados com a insulina

Existem vários factores que podem conduzir à inativação do efeito da insulina. É o caso da exposição à luz solar direta, do calor ou do congelamento das embalagens de insulina. A

insulina apesar de ser estável à temperatura ambiente por 4 semanas, é aconselhável acondicioná-la a uma temperatura de refrigeração (4° C). Após a sua primeira utilização, o frasco deverá ser descartado num prazo máximo de 1 mês, na medida em que, a partir deste prazo, existe uma maior probabilidade de contaminação bacteriana, assim como de deterioração do produto (Thompson *et al.*, 2015).

No que diz respeito à agitação dos frascos de insulina, esta prática foi outrora amplamente desaconselhada pelos Médicos Veterinários, pois acreditava-se que danificava o produto. Porém, hoje em dia, determinados fabricantes recomendam uma vigorosa agitação, como é o caso da *Caninsulin* e outros, apenas uma agitação suave (*e.g. Prozinc*) (Reusch, 2015).

Muitas vezes, é necessário recorrer a diluições da insulina, especialmente, no caso de animais de pouco peso. Estas diluições são normalmente de 1 para 10, mas esta prática pode alterar a estabilidade e o efeito de determinados tipos de insulina. Com efeito, no caso de se estar a usar a insulina glargina, esta depende de um pH ácido, razão pela qual a sua diluição não é recomendada (Nelson, 2015a).

Todos estes fatores supramencionados, relacionados com a insulina, devem ser equacionados quando os animais com DM controlada deixam, subitamente, de o estar. Nestes casos, deve-se começar por descartar o frasco de insulina e utilizar-se um novo, antes de se pensar em fazer outro tipo de alterações mais complexas (Cook, 2011).

3.2.2. Problemas relacionados com o proprietário

Alguns proprietários de animais diabéticos, não conseguem destreza suficiente de modo a introduzir a dose correta de insulina no interior da seringa, assim como, retirar as bolhas de ar do interior da mesma (Cook, 2011). Neste caso, para estes proprietários, poderá ser aconselhado a utilização de canetas de insulina que são mais práticas e mais fáceis de utilizar (Thompson *et al.*, 2015).

Uma outra situação que pode dar azo a erros, prende-se com a existência de insulinas com diferentes composições quantitativas (40 U/mL e 100 U/mL). Com efeito, por exemplo a *Caninsulin* tem uma concentração de 40 U/mL, enquanto que outras têm 100 U/mL. Já as seringas, podem ter diferentes volumes 0,3 mL, 0,5 mL e 1 mL. Tal facto poderá gerar alguma confusão nos proprietários dos animais quando é necessário mudar de insulina (Cook, 2011).

Acrescenta-se ainda, que alguns proprietários têm dificuldades na administração insulina. Muitas vezes, atravessam a pele e a insulina fica no pêlo do animal ou, então, no caso de estarem a ser usadas agulhas mais curtas, a insulina pode ficar depositada no espaço intradérmico, tornando difícil a absorção da insulina pelo organismo. Outros proprietários que

injetam a insulina corretamente e no local certo, podem-no fazer de modo tão rápido que a insulina não chega a ser totalmente administrada (Cook, 2011).

Um ensaio com soro salino, pode ser necessário, sempre que o Médico Veterinário suspeite de qualquer problema relacionado com má técnica na administração da insulina ao animal (Reusch, 2014; Nelson, 2015a).

3.2.3. Problemas relacionados com o paciente

3.2.3.1. Remissão diabética

A remissão diabética ocorre quando existe normoglicemia sem o uso de insulina exógena ou, outro agente antidiabético, por mais de 4 semanas (Zini *et al.*, 2010). Um dos principais mecanismos para alcançar a remissão é através da reversão do estado de glucotoxicidade, causado pela hiperglicemia persistente, a qual faz lesão das células β pancreáticas (Wajchenberg, 2007; Gostelow, Church, Forcada, Graves & Niessen, 2014).

No caso dos cães, a remissão diabética não é comum, pois nestes existe uma destruição imunomediada das células β pancreáticas e não conseguem produzir insulina. No entanto, existe a exceção para os casos de DM associada ao diestro. Com efeito, nas cadelas existe insulinoresistência pelo facto das glândulas mamárias produzirem progesterona, assim como hormona do crescimento (GH) (Cook, 2011a). Nestes casos, a remissão da DM poderá ser alcançada com a realização de uma ovariectomia (OVH) (Reusch *et al.*, 2010a).

A remissão diabética em gatos é frequente e acredita-se ainda, que uma dieta pobre em hidratos de carbono e rica em proteína associada à administração de uma insulina de ação lenta, duas vezes ao dia (BID), são factores que contribuem para a remissão nestes animais (Gostelow & Niessen, 2015).

O Médico Veterinário deverá suspeitar de remissão diabética, nos casos em que surjam episódios de hipoglicemia com doses baixas de insulina, se a glicosúria é constantemente negativa e se, o doseamento da frutamina for inferior a 350 $\mu\text{mol/L}$. No caso de não se diagnosticar uma remissão diabética, o animal tem uma hipoglicemia grave por sobredosagem de insulina que pode ocasionar a morte do animal. A abordagem terapêutica nestas situações, deve passar por uma suspensão e/ou redução da administração de insulina nos animais suspeitos e por uma ativa monitorização da sua glicemia (Cook, 2011a; Nelson, 2014).

3.2.3.2. Desequilíbrio aporte energético/insulina

Nos animais não diabéticos, existe um equilíbrio constante entre a libertação de insulina e de glucagona pelo pâncreas, de forma a manter as concentrações de glucose sanguínea em níveis

normoglicêmicos. Já nos animais diabéticos, este equilíbrio está afetado pela falta de insulina endógena, razão pela qual é necessário administrar insulina exógena para tentar manter esse equilíbrio (Jiang & Zhang, 2003).

Nos animais sujeitos a um protocolo regular de insulinoterapia e alimentação, um exercício físico intenso e imprevisto pode colocar em risco a vida do animal, na medida em que aumenta a probabilidade de ocorrência de hipoglicemia. Neste sentido, de modo a evitar situações de hipoglicemia nos animais diabéticos, deve ser explicado aos proprietários que caso o seu animal faça bastante exercício, deve existir um aporte de energia extra, como por exemplo, aquele que é fornecido por pequenos petiscos de uma forma extra e não regular (Cook, 2011; Zoran 2014).

3.2.3.3. Cinética da insulina no paciente

Os animais diabéticos podem ter um mau controlo da sua glicemia, que pode simplesmente dever-se a uma má escolha da insulina (Cook, 2011a). Assim, é essencial para Médico Veterinário realizar curvas de glicemia para cada animal, de modo a observar a duração, o efeito biológico e a absorção da insulina. Após a observação dos resultados da curva de glicemia, o Médico Veterinário assistente tem frequentemente de realizar os ajustes necessários (Nelson, 2015a).

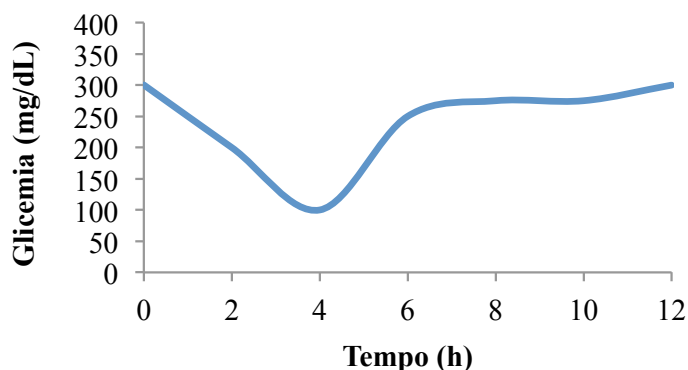
O nadir é um parâmetro essencial nas curvas de glicemia, com efeito, se um valor de nadir se encontra abaixo do limite inferior do intervalo de referência, este pode ter como causas: a sobredosagem de insulina, uma duração prolongada do efeito da insulina, a falta de ingestão ou quantidade inadequada de alimento, o exercício físico intenso ou o aparecimento de remissão, no caso da espécie em causa ser o gato (Reusch, 2011). Inversamente, se um valor de nadir se encontra acima do limite superior do intervalo de referência, este pode ser devido a uma dose insuficiente de insulina, a uma sobredosagem de insulina (efeito de Somogyi), ao *stress*, a insulinoresistência ou, ainda, a uma má técnica de administração da mesma (Reusch *et al.*, 2010a).

Nos cães diabéticos, a insulina de eleição é a insulina lenta porcina, com administrações BID, para o controlo da sua DM. Todavia, nalguns cães em que a duração do efeito desta insulina é inferior a 12h (6-8h), faz com que o controlo da sua glicemia seja inadequado (Gráfico 3). Por conseguinte, muitas vezes o Médico Veterinário tem que alterar o esquema de administração de insulina, alterar o tipo de insulina para uma de ação mais lenta (*e.g.* detemir, glargina) e ainda, modificar o esquema de alimentação.

Nos gatos diabéticos, são mais frequentes os problemas relacionados com uma ação curta da insulina, sobretudo quando é utilizada uma insulina de ação intermédia. No caso dos gatos, a

insulina de preferência é a insulina de ação lenta, tais como, a protamina de zinco, a glargina, e a detemir, com administrações regulares BID (Cook, 2011a; Sparkes *et al.*, 2015).

Gráfico 3 - Rápida duração de ação da insulina (insulina administrada em t=0h).



Não obstante, a insulina pode ter um efeito mais prolongado e, deste modo, existe uma maior possibilidade de ocorrência de hipoglicemia e, conseqüentemente, do efeito de Somogyi. Estas situações são mais frequentes em cães e assim, o Médico Veterinário tem por obrigação mudar a administração de insulina para uma vez ao dia (SID), alterar o esquema de administração de insulina acompanhado por uma alteração do esquema de alimentação ou, por fim, mudar para uma insulina de ação rápida (Nelson, 2014; Reusch, 2014).

Relativamente a alterações de absorção da insulina, estas podem surgir quando os proprietários possuem uma má técnica na administração ou, ainda, quando injetam o seu animal repetidamente no mesmo local. Com efeito, este último caso provoca uma inflamação crónica e um espessamento no local da injeção, a qual posteriormente vai dificultar a absorção de insulina. Tal como já referido, o Médico Veterinário assistente deve demonstrar ao proprietário do animal a técnica correta de administração de insulina, assim como, esclarecer o mesmo que o local de injeção não deve ser o mesmo todos os dias (Nelson, 2015a).

Por fim, deve-se ter sempre em conta que, num determinado paciente diabético, o desenvolvimento de anticorpos anti-insulina exógena pode influenciar a ação da mesma (Nelson, 2014). A formação de anticorpos contra a insulina lenta porcina, em cães diabéticos, parece não ter significado clínico, na medida em que, a insulina porcina possui uma estrutura proteica idêntica à insulina do cão (Davison, Catchpole, Herrtage & Walding, 2003). Já a insulina produzida pelos gatos tem mais diferenças quando comparada com qualquer preparação insulínica disponível no mercado. Não obstante, a formação de anticorpos contra a insulina exógena não parece, também, ter grande significado clínico nesta espécie (Hoenig, Peterson & Reusch, 2000).

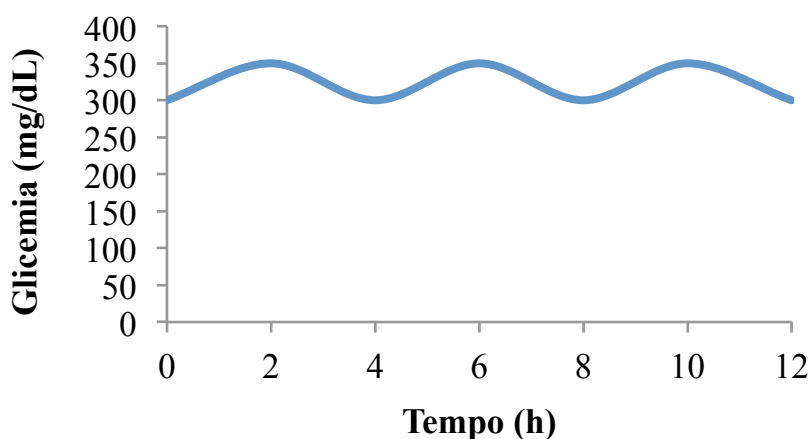
Qualquer que seja o caso, isto é, valores de nadir não adequados, ação curta ou prolongada de insulina ou, ainda, problemas de absorção de insulina, é necessário não esquecer que ao se alterar o tipo de insulina, deve-se iniciar com uma dose prudente (0.25 U/kg BID), a qual posteriormente, pode ser objecto de ajustes de dose, tendo em conta o controlo dos níveis de glicemia apresentado pelo animal (Rucinsky *et al.*, 2010).

3.2.3.4. Insulinorresistência

A insulinorresistência é uma causa bastante frequente de mau controlo em animais diabéticos e qualquer doença concomitante pode promover o seu desenvolvimento (Reusch, 2015). Esta resistência tanto pode surgir antes da ligação da insulina ao receptor, como também, ao nível do próprio receptor e pós-receptor (Scott-Moncrieff, 2010).

Um Médico Veterinário deve suspeitar de insulinorresistência quando, na realização de uma curva de glicemia, as concentrações de glucose sanguínea estão, constantemente, acima de 300 mg/dL, apesar dos animais estarem a receber uma dose de insulina superior, isto é, mais de 1.5 U/kg/injeção (Gráfico 4) (Rucinsky *et al.*, 2010).

Gráfico 4 - Insulinorresistência (insulina administrada em t=0h).



Existem várias causas para a insulinorresistência quer em cães, quer em gatos. Estas causas devem ser equacionadas pelo Médico Veterinário assistente, porquanto esta tem uma grande influencia na complexidade da resolução da insulinorresistência. Na tabela 5, podemos observar as principais causas de insulinorresistência.

Os passos que o Médico Veterinário deverá tomar na abordagem a cães e gatos suspeitos de sofrerem de insulinorresistência, estão esquematizados no anexo 4.

Tabela 5 - Principais causas de insulinoresistência em cães e gatos (segundo Cook, 2011a).

• Infecções
➤ Trato urinário;
➤ Dentária.
• Doenças inflamatórias
➤ Pancreatite.
• Endocrinopatias concorrentes/Alterações metabólicas
➤ Hipertireoidismo;
➤ Hiperadrenocorticism;
➤ Acromegalia;
➤ Obesidade;
➤ Hiperlipemia.
• Fármacos
➤ Glucocorticóides;
➤ Progestagênios.
• Anticorpos contra a insulina

4. Gestão e controlo das complicações crónicas da *diabetes mellitus*

As complicações crónicas ou as alterações associadas têm alguma frequência nos animais diabéticos. No entanto, estas são mais raras do que aquelas que são verificadas no Homem, na medida em que, os animais têm uma menor esperança de vida após o diagnóstico. Aliás, no Homem, as complicações crónicas são sobretudo a nefropatia, a neuropatia, a vasculopatia e a cardiopatia. No entanto, quer no cão, quer no gato, as alterações relacionadas com o aparelho cardiovascular não são muito descritas pelos autores. Segundo a tabela 6, onde estão esquematizadas as complicações mais e menos comuns da DM nos cães e gatos, as complicações que coincidem com as do homem são, sobretudo, a neuropatia periférica e a nefropatia (Davison, 2012; Greco, 2014; Nelson, 2014).

Tabela 6 - Complicações da *diabetes mellitus* em cães e gatos (segundo Nelson, 2014).

Comuns	Menos Comuns
<ul style="list-style-type: none">• Hipoglicemia iatrogénica• PU,PD,PP persistente/recorrente• Cataratas (cães)• Uveíte induzida por catarata diabética (cães)• Infecções bacterianas• Pancreatite crónica• Cetose recorrente e cetoacidose• Lipidose hepática• Neuropatia periférica (gatos)• Hipertensão sistémica (cães)	<ul style="list-style-type: none">• Neuropatia periférica (cães)• Nefropatia diabética• Glomeruloesclerose• Retinopatia• IPE• Parésia gástrica• Hipomotilidade intestinal e diarreia• Dermatopatia diabética (dermatite necrolítica superficial)

4.1. Complicações oculares

A formação da catarata diabética tem sido amplamente estudada, no que concerne aos mecanismos bioquímicos envolvidos. Contudo, ainda existe grande controvérsia em redor deste assunto (Kador, Oates & Wyman, 2016). Assim, a enzima aldose redutase é aquela que é responsável pela redução da glucose e galactose em sorbitol e galactitol no cristalino, respectivamente (Kador *et al.*, 2016). A acumulação destes poli-álcoois origina um desequilíbrio osmótico favorável ao desenvolvimento da catarata diabética nos animais (Richter, Guscetti & Spiess, 2002).

Os cães diabéticos desenvolvem cataratas 5 a 6 meses após o diagnóstico da DM ou, então, desenvolvem até 16 meses. Tal facto, contribui para a perda de visão e cegueira nestes animais (Beam, Correa & Davidson, 1999). Já na espécie felina, a formação de cataratas secundária a DM é rara, em grande parte, dado que existe uma menor quantidade de enzima aldose redutase (Salgado, Reusch & Spiess, 2000; Thoresen, Aleksandersen, Bjerkaas & Peiffer, 2002).

Com o tempo, e apesar de que possa existir um bom controlo dos níveis de glicemia, as lesões oculares tendem a piorar, possivelmente, devido aos repetidos episódios de hiperglicemia (Kowluru, Kanwar & Zhong, 2010). Todavia, para tentar minimizar estas lesões é de extrema importância um controlo apertado dos níveis de glicemia (Kador *et al.*, 2016).

O tratamento recomendado consiste na remoção cirúrgica das cataratas, com recurso à técnica de facoemulsificação com implante de lente intra-ocular, uma vez que, tem uma taxa de

sucesso na ordem dos 85-90% (Lim, Bakker, Grahn & Sandmeyer, 2011). Um nova opção médica ou preventiva para atrasar o aparecimento e/ou progressão de cataratas, tem sido realizada com inibidores da enzima aldose redutase em cães diabéticos. (Kador, Bras, Ketring, Webb & Wyman, 2010).

Sem este tratamento, podem aparecer sinais de uveíte e glaucoma intratáveis que são muito dolorosos para o animal (Kador *et al.*, 2016). Com efeito, durante a formação das cataratas, as proteínas que constituem o cristalino provocam uveíte, agravando o prognóstico da capacidade visual. O tratamento da uveíte é realizado através da aplicação de gotas oftálmicas com fármacos anti-inflamatórios não esteroides, como o Diclofenac. Este tratamento é sempre necessário, antes de se proceder à cirurgia (Van der Woerdt, 2000; Nelson, 2015a).

Já a retinopatia diabética é rara, mas ocorre com maior frequência, em cães diabéticos de idade avançada (Nelson, 2014). Esta afeção é o resultado de lesões consecutivas na microvasculatura e neurónios da retina, provocados por episódios de hiperglicemia (Howell, Azem, Kern, Mekhail & Ward, 2013). O Médico Veterinário deve sempre avaliar a viabilidade da retina antes da remoção de cataratas nos animais diabéticos, uma vez que as lesões retinianas graves causam, por si só, a perda de visão (Nelson, 2015a).

4.2. Susceptibilidade a infeções

Os mecanismos envolvidos na susceptibilidade às infeções na DM não estão bem estabelecidos. De facto, a hiperglicemia persistente provoca uma série de alterações, tanto na imunidade celular como na imunidade humoral, tornando o organismo mais vulnerável e suscetível a sofrer infeção (Rocha *et al.*, 2002).

Os órgãos que sofrem infeções consequentes da hiperglicemia persistente são: fígado, intestino e pulmão, assim como ainda poderão surgir infeções no trato urinário, na cavidade oral, na pele e no ouvido (Greco, 2014). No caso de existência de infeções ocultas, os animais diabéticos apresentam um mau controlo dos níveis de glicemia, pelo que o Médico Veterinário deverá sempre pesquisar a possibilidade de existência das mesmas (Cook, 2011a). Nestas situações, no hemograma surge uma leucocitose neutrofilica enquanto que, na análise de urina tipo II observa-se a presença de piúria (Lappin, 2014). No entanto, mesmo que não existam alterações urinárias no sedimento urinário, a realização de uma urocultura poderá ajudar a determinar a causa da insulinoresistência (Cook, 2011a).

Apesar da principal forma para tentar minimizar a susceptibilidade às infeções se basear no controlo dos níveis de glicemia, as ações de profilaxia são essenciais e fáceis de realizar, como por exemplo, a limpeza da cavidade bucal (Greco, 2014).

4.3. Neuropatia diabética

Outras complicações associadas à DM e também devidas a um mau controlo dos níveis de glicemia, são as lesões no sistema nervoso, tal como a presença de neuropatia diabética. A patogénese envolvida no aparecimento e na progressão desta complicação ainda não está bem esclarecida e apenas se sabe que existe uma progressiva desmielinização/degeneração motora, assim como sensorial, que é responsável pelo aparecimento desta sintomatologia clínica (Nelson, 2014).

A neuropatia diabética é mais frequente em gatos diabéticos comparativamente aos cães (Schaer, 2010). Não existe uma terapêutica específica para solucionar esta complicação diabética e a principal forma de prevenir o seu aparecimento é o controlo dos níveis de glicemia. Segundo Reusch (2015), alguns animais que já apresentam sintomatologia podem ter uma melhoria da sua condição clínica, através do restabelecimento dos níveis de glucose no sangue.

4.4. Nefropatia diabética

A hiperglicemia proveniente de um mau controlo diabético, provoca lesões na microvasculatura renal que é muito sensível à hiperglicemia, provocando a nefropatia diabética. Estas lesões são caracterizadas, principalmente, pelo espessamento da membrana basal dos glomérulos, dos túbulos renais e dos capilares sanguíneos. Estas lesões podem progredir para uma glomeruloesclerose e, por último, para uma insuficiência renal (Tervaert *et al.*, 2010). Assim, com esta progressão, existe proteinúria e surgem sinais sistémicos característicos da diminuição da função renal, isto é, síndrome urémico (Nelson, 2014). Contudo, à semelhança das pessoas, são necessários vários anos com DM para a nefropatia diabética ter algum significado clínico em cães diabéticos (Marshall & Flyvbjerg, 2010; Nelson, 2015a).

Realça-se o facto, de que a microalbuminúria é o sinal mais precoce do desenvolvimento de nefropatia diabética (Greco, 2014). Num estudo de Mazzi, Dondi, Famigli-Bergamini, Fracassi e Gentilini (2008), 11 dos 20 cães diabéticos estudados possuíam um rácio albumina/creatinina urinária aumentado e, mais interessante, 5 destes 11 cães, não tinham o rácio proteína/creatinina aumentado. Os cães diabéticos em que seja detetada esta microalbuminúria através do rácio albumina/creatinina urinária, devem ser mais cuidadosamente monitorizados em aspectos como a função renal e a hipertensão arterial.

No que diz respeito aos gatos, é difícil afirmar que a presença de DM conduz a doença renal por nefropatia diabética pois a prevalência de doença renal nos gatos com idade avançada é substancial. Com efeito, apesar dos muitos estudos realizados, ainda não foi possível

encontrar uma relação estatística sólida, que aponte a DM como causa de doença renal em gatos (Reusch, 2015).

A nefropatia diabética não tem um tratamento específico, mas pode-se utilizar uma terapêutica de modo a não deixar deteriorar o rim e que se oponha à progressão da hipertensão arterial. Para além desta terapêutica, o Médico Veterinário assistente não poderá deixar de controlar os níveis de glicemia do animal em causa (Nelson, 2015a).

4.5. Hipertensão arterial sistémica

A hipertensão arterial sistémica é definida como um aumento persistente dos valores de pressão sanguínea e classifica-se, consoante a sua etiologia, como primária (idiopática), secundária (renal e endócrina), ou ainda, hipertensão arterial induzida pelo *stress* (Brown *et al.*, 2007).

O desenvolvimento da hipertensão arterial sistémica no caso dos cães diabéticos está correlacionado com o tempo de DM e com o rácio albumina/creatinina urinária (Struble *et al.*, 1998). Já nos gatos com DM, o aparecimento de hipertensão arterial ainda não foi evidenciado por qualquer estudo (Reusch, Schellenber & Wenger, 2010).

Num estudo de Struble Feldman, Kass e Nelson (1998), foi observada uma prevalência de 46% em 50 cães com DM e Senello, Prosek, Schulman e Siegel (2003) concluíram que a hipertensão provocada por DM em gatos não ocorre, ou acontece num número muito reduzido de gatos diabéticos.

A hipertensão arterial aumenta o risco de ocorrência de lesões graves em órgãos mais sensíveis às variações de pressão, tais como: o cérebro, o olho, o coração e o rim (Reusch *et al.*, 2010).

Brown *et al* (2007), estabeleceram graus a partir dos quais o Médico Veterinário deverá estar alerta e começar uma terapêutica indicada para o controlo da hipertensão (Tabela 7). Caso a pressão sistólica se encontre, persistentemente, em valores superiores a 160 mm Hg, deverá ser iniciada uma terapêutica anti-hipertensiva (Nelson, 2014).

Tabela 7 - Caracterização dos graus de risco da pressão arterial em cães e gatos (segundo Brown *et al.*, 2007).

Categoria de Risco	Pressão Sistólica (mm Hg)	Pressão Diastólica (mm Hg)	Risco de lesões em órgãos
I	< 150	< 95	Mínimo
II	150 - 159	95 - 99	Ligeiro
III	160 – 179	100 - 119	Moderado
IV	≥ 180	≥ 120	Grave

5. Maneio do paciente diabético em cirurgia

Qualquer que seja a espécie animal com DM, isto é, cão ou gatos, em caso de ser necessário proceder a uma cirurgia, o maneio dos mesmos é semelhante (Reusch, 2015). As cirurgias nestes animais só devem ser efetuadas depois de estabilizados os níveis de glicemia. As únicas exceções à regra são as situações de emergência e nos casos de DM induzida pelo diestro. (Nelson, 2015a).

No dia anterior à cirurgia, as doses de insulina e alimentação são iguais ao esquema terapêutico preconizado, com a particularidade de ser retirada a comida às 22 horas da noite. Já na manhã da cirurgia, a dose de insulina a administrar varia de acordo com a glicemia apresentada. No diagrama 2, pode-se observar os tipos de acerto de dose que o Médico Veterinário deve realizar, consoante a glicemia antes da cirurgia. Nesta, devem ser realizadas medições de glicemia com intervalos de 30-60 minutos, de modo, a manter os valores de glucose sanguínea entre os 150-250 mg/dL (Nelson, 2014). Realça-se que no entanto, durante a cirurgia, uma infusão contínua de dextrose deve ser interrompida, quando se atingem valores de glicemia superiores a 300 mg/dL. Relativamente a este procedimento, caso a glicemia continuar superior a 300 mg/dL, passados 30-60 minutos, deve ser administrada insulina de ação rápida, IM ou SC, na dose de 20% da dose de insulina regularmente utilizada pelo animal (Nelson, 2015a).

Diagrama 2 - Ajustes na insulinoterapia de acordo com a glicemia apresentada antes da cirurgia (segundo Nelson, 2014).

< 100 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">• Não administrar insulina.• Iniciar dextrose 2.5-5% IV.
100 - 200 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">• Administrar um quarto da dose de insulina.• Iniciar dextrose 2.5-5% IV.
> 200 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">• Administrar metade da dose de insulina.• Iniciar dextrose 2.5-5% quando glicémia < 150 mg/dL.

6. Prognóstico

Quando se fala em prognóstico nos animais diabéticos, é necessário ter em conta que a estabilização da DM não é idêntica para todos os animais. Com efeito, existem variações individuais que influenciam o prognóstico de cada animal diabético. A presença de doenças concomitantes (*e.g.* pancreatite, hiperadrenocorticism, doença renal crónica), a facilidade com que se estabelece um controlo dos níveis de glicemia adequado e um bom compromisso do proprietário cuidador do animal, são os principais fatores que influenciam este prognóstico (Graham & Nash, 1995; Monroe, 2014).

Num estudo de Callegari *et al* (2013), com 114 gatos recém diagnosticados com DM, 46% sobreviveram mais de 2 anos após o diagnóstico. Ainda neste estudo, foi encontrada uma relação inversa entre o tempo médio de vida e valor de creatinina plasmática apresentada no momento do diagnóstico, o que indica que estes animais já tinham lesão renal. Fall *et al* (2007) estudaram o tempo de sobrevivência média de cães diabéticos e observaram a existência de um tempo de sobrevivência igual a 2 anos.

Apesar dos vários estudos realizados sobre o tempo de vida do paciente diabético, é necessário ter em conta que, a idade média de diagnóstico dos cães e gatos com DM é, geralmente, avançada (8-12 anos) e que os tempos médios de sobrevivência após o diagnóstico podem estar, de certa maneira, adulterados pela idade. Perante estes factos, geralmente, os cães e gatos que sobrevivam até aos primeiros 6 meses após o diagnóstico de DM, conseguem manter uma boa qualidade de vida por mais de 5 anos, desde que, existam os devidos cuidados de controlo da DM (Nelson, 2014).

III - Estudo

1. Objetivos

Este estudo teve como objetivos:

- Comparar os valores de glicemia obtidos entre os diferentes métodos analíticos;
- Estabelecer um grau de correlação entre os diferentes métodos analíticos;
- Avaliar o nível de concordância entre os diferentes métodos analíticos;
- Estimar o impacto das variações entre resultados no estabelecimento de uma terapêutica apropriada.

2. Materiais e Métodos

2.1. População estudada

Foram recolhidas amostras de 4 cães (3 fêmeas; 1 macho) e 3 gatos (2 fêmeas; 1 macho), ambos castrados, no Hospital Escolar Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, entre Dezembro de 2015 e Março de 2016. Os critérios para inclusão dos animais no estudo foram:

- Presença de *diabetes mellitus* não complicada;
- Ambos os sexos, inteiros ou castrados;
- Assinatura do termo de consentimento pelos proprietários.

Os critérios de exclusão no estudo foram:

- Presença de *diabetes mellitus* complicada;
- Presença de outra doença, nomeadamente, doença endócrina.

2.2. Colheita das amostras

Foram obtidas 76 amostras de sangue fresco total (60 de cães; 16 de gatos) através das veias cefálica e/ou safena lateral, com o recurso a um cateter intravenoso de 20 ou 22 gauge e uma seringa de 2/5 mL.

O sangue venoso foi introduzido em tubos contendo EDTA para contagem do número de eritrócitos e em tubos de heparina. O sangue introduzido em heparina foi centrifugado (Heraeus Pico 21 – Thermo Fisher Scientific) para obter plasma em menos de 20 minutos, de modo a minimizar o consumo da glucose pelos eritrócitos.

2.3. Medições de glicemia

As medições da glicemia foram efectuadas no decurso de consultas de acompanhamento de cães e gatos diagnosticados com *diabetes mellitus* e, maioritariamente, durante a realização de curvas de glicemia.

As medições da glicemia pelos glucómetros foram feitas logo a seguir à colheita de sangue de forma aleatória. Os glucómetros utilizados no estudo foram: *Glucocard G+* (GG) e *OneTouch VerioIQ* (OT), ambos desenvolvidos para utilização em pessoas e o *WellionVet Belua* (WB), glucómetro validado especificamente para cães e gatos (Figura 1). As suas principais características técnicas estão sumarizadas na secção dos anexos.

Os três glucómetros utilizam um método eletroquímico para medir as concentrações sanguíneas de glucose, o primeiro glucómetro com base na reação enzimática da GO e os dois últimos glucómetros, através da reação enzimática da FAD-GDH.

As amostras de plasma foram igualmente sujeitas à análise da concentração de glucose por uma máquina de bioquímica húmida, *Rx monaco* (*Randox Laboratories*), pertencente ao laboratório de análises clínicas Prof. Dr. Braço Forte Júnior (Figura 2). Esta máquina de análises bioquímicas deteta os níveis de glucose através de um método colorimétrico com base na reação enzimática da GO. A contagem do número de eritrócitos foi também realizada no mesmo laboratório. Foram excluídas as amostras que apresentavam hemólise, icterícia ou lipémia de modo a reduzir fatores de erro.

Figura 1 - Glucómetros utilizados no estudo (Fotografia original).



Da esquerda para a direita, *Glucocard G+*, *OneTouch VerioIQ* e *WellionVet Belua*.

Figura 2 - Rx monaco, máquina de bioquímica húmida utilizada como método de referência para a medição da glucose plasmática (Fotografia original).



2.4. Análise estatística dos dados

A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao programa estatístico *R* (*R Core Team*, 2015). A correlação entre cada glucómetro e o método de referência foi calculada com recurso à correlação de *Pearson*. Para ilustrar o grau de concordância entre os diferentes métodos analíticos foram construídos gráficos de *Bland-Altman* e o coeficiente de *kappa* ponderado foi, igualmente, calculado para se chegar ao valor de concordância entre os diferentes glucómetros com o método de referência. Todos os glucómetros dispõem um valor LO ou HI quando a concentração de glucose sanguínea é inferior, ou superior aos limites de medição de cada glucómetro. Nestes casos, os resultados não foram incluídos na análise estatística.

Apenas foram considerados significativos valores de *p* inferiores a 0.05.

3. Resultados

As 76 amostras de sangue venoso total foram submetidas à medição da concentração de glucose pelos diferentes glucómetros. Os intervalos de glucose dos glucómetros GG, OT e WB foram, respetivamente, 29 – 431 mg/dl ($187,9 \pm 106,3$), 53 – 569 mg/dl ($238,2 \pm 125,8$), e 69 – 588 mg/dl (260 ± 130). Os resultados correspondentes da concentração de glucose plasmática medida pelo método de referência variaram entre 56,9 e 565,8 mg/dL ($265,1 \pm 128,3$).

A análise de regressão linear aos valores obtidos revelou que entre o GG e o método de referência obteve-se um valor de intercepção em $y = 41,93$ e um declive de 1,19 ($P < 0,05$). O OT e o método de referência gerou um valor de intercepção em $y = 28,20$ e um declive de

0,99 ($P < 0,05$) e o WB e o método de referência obteve um valor de intercepção em $y = 19,53$ e um declive de 0,94 ($P < 0,05$). Apesar disto, a correlação entre os diferentes glucómetros e o método de referência foi bastante elevada (GG, $r = 0,98$; OT, $r = 0,98$; WB, $r = 0,96$).

Nenhuma das medições de glicemia obtidas pelos diferentes glucómetros, foi igual ao valor de glucose plasmática correspondente, medido pelo método de referência. Constatou-se que 76 (100%), 63 (83%) e 46 (61%) concentrações de glucose sanguínea medidas pelos glucómetros GG, OT e WB, respectivamente, foram inferiores aos valores de concentração de glucose nas amostras de plasma correspondentes, obtidos pelo método de referência. Neste grupo de amostras subestimadas, a média da diferença entre cada glucómetro GG, OT e WB com o método de referência foi, respetivamente, -77,2 mg/dL, -33,5 mg/dL e -26,6 mg/dL. No que diz respeito às amostras sobrestimadas, o GG não apresentou nenhum resultado acima do método de referência, o OT apresentou 13 (17%) e o WB apresentou 30 (39%), das 76 amostras acima dos valores correspondentes, obtidos através do método de referência. A média da diferença nestas amostras sobrestimadas foi de 5,4 e 27,9 mg/dL, respetivamente (Tabela 8).

Tabela 8 - Número de amostras sobre e subestimadas obtidas pelos diferentes glucómetros em comparação com o método de referência.

	<i>Glucocard</i>	<i>OneTouch</i>	<i>WellionVet</i>
Sobrestimação			
Nº de amostras	0 (0%)	13 (17%)	30 (39%)
Intervalo (média)	-	0,6 – 19,8 mg/dL (5,4)	0,4 – 117,4 mg/dL (27,9)
Subestimação			
Nº de amostras	76 (100%)	63 (83%)	46 (61%)
Intervalo (média)	-24,4 – -153,7 mg/dL (-77,2)	-3,9 – -117,6 mg/dL (-33,5)	-0,4 – -131,7 mg/dL (-26,6)

A análise estatística pelo método *Bland-Altman* mostrou que, a média das diferenças entre os resultados obtidos pelos glucómetros GG, OT, WB e método de referência foi de, respetivamente, -77,2 mg/dl; -28,9 mg/dl e -5,1 mg/dl (Gráficos 5, 6 e 7).

Gráfico 5 - Análise *Bland-Altman* entre os valores obtidos pelo glucómetro *Glucocard* e pelo método de referência.

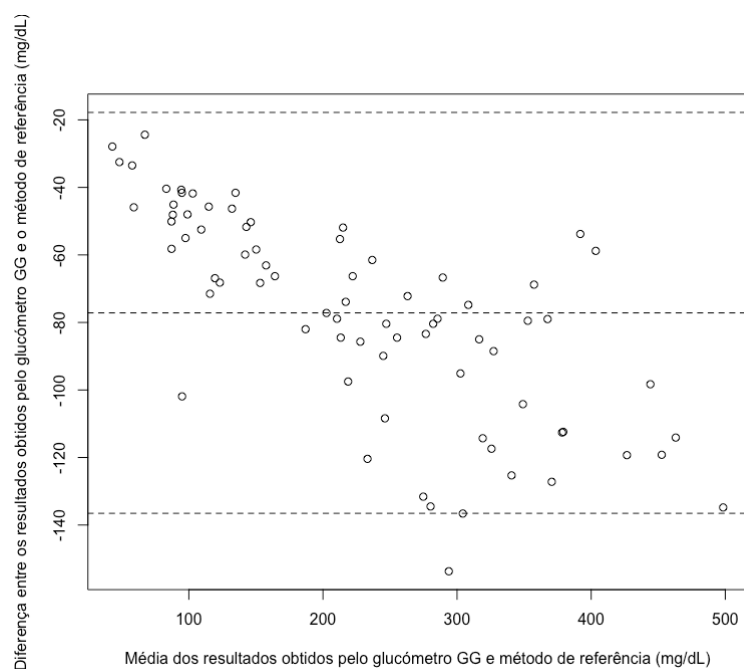


Gráfico 6 - Análise *Bland-Altman* entre os valores obtidos pelo glucómetro *OneTouch* e pelo método de referência.

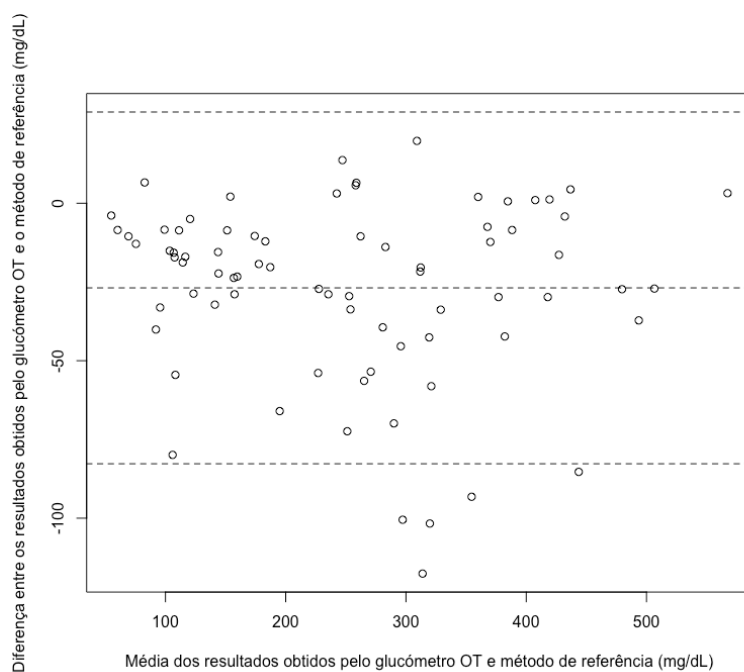
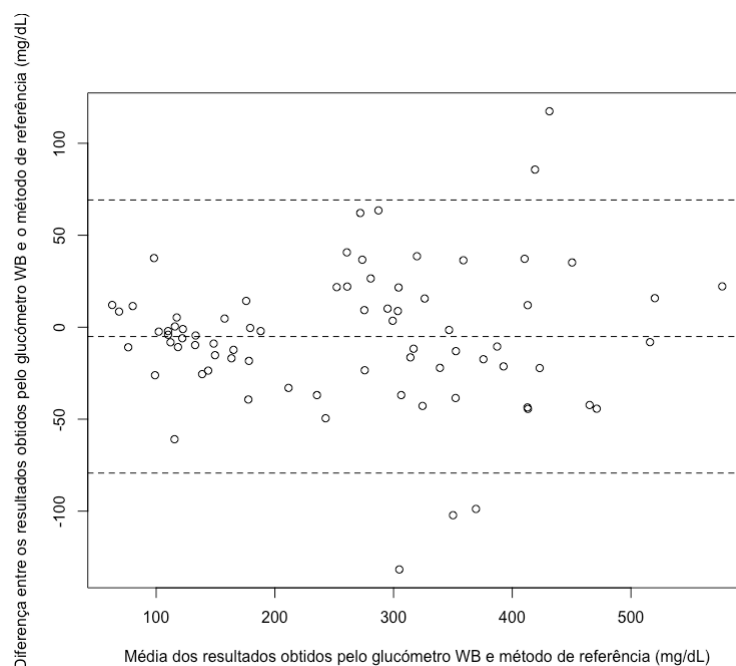


Gráfico 7 - Análise *Bland-Altman* entre os valores obtidos pelo glucómetro *WellionVet* e pelo método de referência.



Das 76 amostras analisadas, o método de referência registou 4 (5%) amostras com resultado inferior a 80 mg/dL, 11 (15%) amostras com resultado entre 80 e 130 mg/dL, 31 (41%) amostras com resultado superior a 130 mg/dL e inferior ou igual a 300 mg/dL e 30 (39%) amostras com resultado superior a 300 mg/dL.

Das 4 amostras com resultado inferior a 80 mg/dL, obtidas pelo método de referência, o medidor GG registou igualmente 4 (100%) amostras < 80 mg/dL; o OT registou 3 (75%) < 80 mg/dL e 1 (25%) entre 80-130 mg/dL; o WB registou 2 (50%) < 80 mg/dL e 2 (50%) entre 80-130 mg/dL.

Das 11 amostras com resultados entre 80-130 mg/dL no método de referência, o GG registou apenas uma amostra neste intervalo (9%) e as restantes 10 amostras (91%) registou como amostras < 80 mg/dL.; o OT registou 8 amostras no mesmo intervalo (73%) e as restantes 3 (27%) registou como amostras < 80 mg/dL; o WB registou 10 (91%) amostras no mesmo intervalo e 1 (9%) registou como amostra com menos de 80 mg/dL.

Das 31 amostras que deram resultados > 130 e \leq 300 mg/dL no método de referência, o GG registou 17 (55%) no mesmo intervalo, 2 (6%) < 80 mg/dL e 12 (39%) entre 80 – 130 mg/dL. O OT registou 26 (84%) no mesmo intervalo, 1 (3%) < 80 mg/dL, 3 (10%) entre 80 – 130 mg/dL e 1 (3%) > 300 mg/dL. O glucómetro WB registou 23 (74%) no mesmo intervalo, 3 (10%) entre 80 – 130 mg/dL e 5 (16%) > 300 mg/dL.

Das 30 amostras que deram resultados superiores a 300 mg/dL no método de referência, o GG registou 13 (43%) neste intervalo e as restantes 17 (57%) entre 130 – 300 mg/dL. O OT

registou 22 (73%) no mesmo intervalo e 8 (27%) > 130 – 300 mg/dL. O WB registou 27 (90%) > 300 mg/dL e 3 (10%) entre 130 – 300 mg/dL (Tabelas 9, 10 e 11).

Tabela 9 - Número de amostras de concentração de glucose obtidas pelo método de referência (x) versus glucómetro *Glucocard* (y1).

(x)					
(y1)		< 80 mg/dL	80 – 130 mg/dL	>130 – 300 mg/dL	> 300 mg/dL
< 80 mg/dL		4	10	2	0
80 – 130 mg/dL		0	1	12	0
>130 – 300 mg/dL		0	0	17	17
> 300 mg/dL		0	0	0	13
		4 (5%)	11 (15%)	31 (41%)	30 (39%)

Tabela 10 - Número de amostras de concentração de glucose obtidas pelo método de referência (x) versus glucómetro *OneTouch VerioIQ* (y2).

(x)					
(y2)		< 80 mg/dL	80 – 130 mg/dL	>130 – 300 mg/dL	> 300 mg/dL
< 80 mg/dL		3	3	1	0
80 – 130 mg/dL		1	8	3	0
>130 – 300 mg/dL		0	0	26	8
> 300 mg/dL		0	0	1	22
		4 (5%)	11 (15%)	31 (41%)	30 (39%)

Tabela 11 - Número de amostras de concentração de glucose obtidas pelo método de referência (x) versus glucómetro *WellionVet Belua* (y3).

(x)					
(y3)		< 80 mg/dL	80 – 130 mg/dL	>130 – 300 mg/dL	> 300 mg/dL
< 80 mg/dL		2	1	0	0
80 – 130 mg/dL		2	10	3	0
>130 – 300 mg/dL		0	0	23	3
> 300 mg/dL		0	0	5	27
		4 (5%)	11 (15%)	31 (41%)	30 (39%)

A concordância entre o glucómetro *WellionVet Belua* e o método de referência foi a que obteve o valor de *kappa* ponderado mais alto (*kappa* = 0,88). O *OneTouch VerioIQ* também obteve um bom valor de concordância de 0,83. Por último, o *Glucocard* foi o glucómetro com o valor mais baixo de *kappa* ponderado de 0,70 (Tabela 12).

Tabela 12 - Coeficiente de *kappa* ponderado e intervalos de confiança entre cada glucómetro e o método de referência.

	<i>Kappa</i> ponderado		
	Limite Inferior	Estimado	Limite superior
<i>Glucocard G+</i>	0.61	0.70	0.79
<i>OneTouch VerioIQ</i>	0.75	0.83	0.92
<i>WellionVet Belua</i>	0.81	0.88	0.94

4. Discussão dos resultados

Na interpretação das curvas de glicemia, o objetivo é obter valores de nadir entre os 80 e 130 mg/dL e que o valor mais alto de glicemia seja inferior a 300 mg/dL. Quando os valores de glicemia se desviam dos valores pretendidos, a dose de insulina é, geralmente, aumentada ou diminuída (Nelson, 2014).

Os glucómetros GG, OT e WB registaram, respetivamente, 91%, 27% e 9% das amostras entre 80-130 mg/dL, como amostras inferiores a 80 mg/dL e 57%, 27% e 10% das amostras com glicemia > 300 mg/dL, como amostras entre 130-300 mg/dL. Estes resultados sugerem que o *Glucocard* poderá oferecer mais erros, nos ajustes de insulina, seguido pelo medidor *OneTouch* e por último, o medidor *WellionVet*, com a menor percentagem de erros.

Na deteção de concentrações de glucose abaixo de 80 mg/dL, o medidor *Glucocard* conseguiu o melhor desempenho, contudo, este desempenho foi justificado pelo facto deste medidor obter todas as amostras subestimadas, em relação ao método de referência. O medidor *OneTouch* não assinalou uma amostra (25%) como < 80 mg/dL e o *WellionVet* não detetou 2 amostras (50%) inferiores a 80 mg/dL. Ao analisarmos estes resultados, o glucómetro veterinário foi o que obteve o pior desempenho na detecção de amostras hipoglicémicas, podendo classificar erradamente amostras inferiores a 80 mg/dl, como acima desta concentração de glucose. Seriam necessárias mais amostras com concentração de glucose inferior a 80 mg/dL, para se avaliar, mais corretamente, o desempenho dos glucómetros na detecção de amostras hipoglicémicas e aumentar a significância estatística.

O glucómetro *Glucocard* obteve todos os valores das medições de concentração de glucose sanguínea abaixo dos valores obtidos pelo método de referência, nas amostras correspondentes de plasma. Este resultado vai de encontro com a bibliografia científica de que existe sempre uma subestimação de resultados, quando se usam glucómetros de uso humano na medição das concentrações sanguíneas de glucose em animais. No entanto, neste estudo observou-se que 17% dos resultados das medições feitas pelo outro glucómetro desenvolvido para pessoas (*OneTouch*), foram acima dos resultados nas amostras de plasma correspondentes. Estes resultados sugerem que as medições de glicemia feitas com glucómetros desenvolvidos para uso em pessoas, nem sempre subestimam os resultados e neste sentido, nem sempre os clínicos devem assumir que a verdadeira concentração de glucose é superior, quando usam estes glucómetros para medir a glicemia em animais. O mesmo se passou com o glucómetro veterinário, tendo tanto amostras subestimadas como sobrestimadas. Devido a estas variações entre os glucómetros, é importante comparar os valores de glicemia com o método de referência, sempre que é adquirido um novo equipamento deste tipo.

Todos os três glucómetros avaliados no estudo mostraram elevada correlação com o método de referência. Contudo, no que diz respeito à concordância entre os métodos, o *Glucocard* obteve o nível mais baixo de concordância com o método de referência ($kappa=0.7$), obtendo assim a pontuação de concordância substancial. Por outro lado, o glucómetro específico para animais teve o nível mais alto de concordância com o método de referência ($kappa=0.88$), obtendo uma pontuação de concordância quase perfeita. O glucómetro *OneTouch*, apesar de ser para uso em pessoas, também revelou o mesmo grau de concordância que o glucómetro veterinário ($kappa=0.83$). Este método estatístico permitiu afirmar que o glucómetro veterinário obteve os resultados mais próximos dos obtidos pelo método de referência, seguido do glucómetro *OneTouch* e por último, o medidor *Glucocard*. Para além disso, a média das diferenças apresentadas entre cada glucómetro e método de referência (*bias*) foi menor para o medidor veterinário.

Este estudo teve algumas limitações como, por exemplo, o uso de sangue venoso em todas as medições de glicemia pelos dois glucómetros desenvolvidos para pessoas. Os fabricantes de ambos os medidores, recomendam o uso de sangue capilar em vez de sangue venoso. Enquanto que, para o glucómetro específico para uso veterinário, é recomendado tanto sangue venoso, como sangue capilar para a medição da glicemia.

Por outro lado, os glucómetros em estudo utilizam diferentes sistemas enzimáticos para medir a glicemia. O glucómetro *Glucocard* utiliza a enzima glucose oxidase para medir a concentração de glucose sanguínea e os outros dois glucómetros (*OneTouch* e *WellionVet*),

funcionam com a enzima flavina-adenina dinucleótido-glucose desidrogenase. O método de referência utiliza a enzima glucose oxidase para proceder à medição da glucose no plasma. Não é possível calcular o efeito que tem o uso de diferentes sistemas enzimáticos na medição da concentração de glucose. Contudo, mesmo funcionando com os mesmos sistemas enzimáticos para medir a concentração de glucose, o glucómetro *Glucocard* obteve o nível mais baixo de concordância com o método de referência ($kappa=0.70$) e o valor mais alto de diferença em relação ao método laboratorial (-77.2 mg/dL).

O tempo decorrido entre o início de cada colheita de sangue e a centrifugação do mesmo para a obtenção do plasma foi outra limitação, mas tentou-se minimizar o consumo da glucose, fazendo este procedimento em menos de 20 minutos, para todas as amostras.

O número reduzido de amostras com glicemia abaixo dos 80 mg/dL, medidas pelo método de referência (4 amostras), foi outro fator limitante. Seriam necessárias mais amostras hipoglicémicas, para se realizar uma avaliação, mais correta, da correlação entre os glucómetros com o método laboratorial de referência, nestes intervalos de concentração de glucose.

Por fim, foram recolhidas múltiplas amostras do mesmo animal, como consequência da realização de curvas de glicemia. No entanto, vários estudos estatísticos consideram as amostras para medição da concentração sanguínea da glucose como variáveis independentes (Domori *et al.*, 2014), fazendo com que o impacto do tamanho reduzido da amostra no estudo seja, de alguma forma, minimizado.

5. Conclusão

Em suma, este estudo revelou que os resultados obtidos pelo glucómetro veterinário foram mais próximos dos resultados obtidos pelo método de referência, em comparação com os dois glucómetros de uso humano. Este facto poderá sugerir que a utilização glucómetros desenvolvidos para seres humanos na medição da glicemia de animais diabéticos, pode levar a uma maior probabilidade de ocorrência de erros nos ajustes das doses de insulina.

Hoje em dia, tanto o Médico Veterinário como o proprietário, têm uma grande variedade de oferta, no que diz respeito, a glucómetros disponíveis no mercado. Seja de uso humano, ou de uso veterinário, é importante conhecer a sua precisão na medição de glicemia de cães e gatos, mais ainda, nos animais diabéticos, nos quais os valores de glicemia obtidos têm influência no ajuste do esquema terapêutico.

O custo de glucómetros específicos para animais e os seus consumíveis continua a ser um fator principal para a não utilização destes equipamentos, tanto em clínicas/hospitais veterinários, como pelos proprietários de animais diabéticos.

Este estudo ressalta a importância de se conhecer a glicemia real nos animais diabéticos, sobretudo aquando da realização de curvas de glicemia. Pelo menos, os glucómetros veterinários deveriam ser utilizados na realização de curvas de glicemia, com o objetivo de reduzir a probabilidade de se fazerem ajustes errados no esquema terapêutico, que possam comprometer o controlo da doença.

Finalmente, seria interessante estudar esta mesma comparação, unicamente em gatos, uma vez que possuem menos quantidade de glucose no interior dos seus eritrócitos, em comparação com os seres humanos e cães. Posto isto, as diferenças de resultados obtidos poderão ser ainda maiores, quando utilizamos glucómetros humanos na medição da glicemia destes animais.

Bibliografia

- Affenzeller, N., Thalhammer, J.G. & Willmann, M. (2011). Home-based subcutaneous continuous glucose monitoring in 10 diabetic dogs. *Veterinary record*, 169, 206.
- Alenza, D.P. (2014). Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes felina. *Argos*, 50(136), 4-9.
- Alt, N., Haessig, M., Kley, S. & Reusch, C.E. (2007). Day-to-day variability of blood glucose concentration curves generated at home in cats with Diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(7), 1011-1017.
- Altman, D.G. (1991). *Practical Statistics for Medical Research*. (1st ed.). London: Chapman & Hall.
- Aptekmann, K.P., Armstrong, J., Coradini, M. & Rand, J. (2014). Owner experiences in treating dogs and cats diagnosed with Diabetes mellitus in the United States. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 50(4), 247-253.
- Bantle, J.P. & Thomas, W. (1997). Glucose measurement in patients with Diabetes mellitus with dermal interstitial fluid. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 130, 436-441.
- Beam, S., Correa, M.T. & Davidson, M.G. (1999). A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with Diabetes mellitus: 200 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 2(3), 169-172.
- Bennett, N. (2002). Monitoring techniques for Diabetes mellitus in the dog and the cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 17(2), 65-69.
- Brady, M.A., Dennis, J.S. & Wagner-Mann, C. (2003). Evaluating the use of plasma hematocrit samples to detect ketones utilizing urine dipstick colorimetric methodology in diabetic dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency & Critical Care*, 13(1), 1-6.
- Briggs, C.E., Elliott, D.A., Feldman, E.D., Neal, L.A. & Nelson, R.W. (2000). Reliability of history and physical examination findings of assessing control of glycemia in dogs with Diabetes mellitus: 53 cases (1995-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217, 48-53.
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., Egner, B., Elliott, J., Henik, R., Labato, M., Littman, M., Polzin, D., Ross, L. Snyder, P. & Stepien R. (2007). Guidelines for the identification, evaluation and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 542-558.
- Callegari, C., Coppola, L.M., Guazzetti, S., Hafner, M., Lutz, T.A., Mercuriali, E., Reusch, C.E. & Zini, E. (2013). Survival time and prognostic factors in cats with newly diagnosed Diabetes mellitus: 114 cases (2000-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243, 91-95.

- Casella, M., Hässig, M., Reusch, C.E. & Wess, G. (2003). Home monitoring of blood glucose concentration by owners of diabetic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 298-305.
- Casella, M., Hässig, M. & Reusch, C.E. (2005). Home-monitoring of blood glucose in cats with Diabetes mellitus: evaluation over a 4-months period. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 7, 163-171.
- Cohen, T., Christopher, M., Kass, P., Feldman, E. & Nelson, R. (2009). Evaluation of six portable blood glucose meters for measuring blood glucose concentration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235, 276-280.
- Cook, A.K. (2011). The difficult diabetic: part 1. *Companion Animal*, 16(6), 25-29.
- Cook, A.K. (2011a). The difficult diabetic: part 2. *Companion Animal*, 16(7), 16-23.
- Corgozinho, K.B. (2011). Actualización en el manejo de la Diabetes mellitus. In: F. Minovich & A.E. Paludi (Eds.), *Libro de Medicina Felina Practica*. (3th ed.). Multimedica.
- Cook, A.K. (2012). Monitoring methods for dogs and cats with Diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6, 491-495.
- Davison, L.J., Catchpole, B., Herrtage, M.E. & Walding, B. (2003). Anti-insulin antibodies in diabetic dogs before and after treatment with different insulin preparations. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1317-1325.
- Davison, L.J., Catchpole, B., Church, D.B., Herrtage, M.E., Judge, S., Slater, L.A. & Ristic, J.M. (2003a). Evaluation of a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 435-442.
- Davison, L.J. (2012). Canine Diabetes mellitus. In: C.T. Mooney & M.E. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. (4th ed.). (pp.116-132). Gloucester: BSAVA.
- Dietiker-Moretti, S., Franchini, M., Lutz, T.A., Muller, C., Osto, M., Reusch, C.E., Sieber-Ruckstuhl, N., Tschuor, F. & Zini, E. (2011). Comparison of a continuous glucose monitoring system with a portable blood glucose meter to determine insulin dose in cats with Diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1084-1088.
- Domori, A., Endo, Y., Miyama, T.S., Setoguchi, A., Sunahara, A. & Tateno, M. (2014). The clinical utility of two human portable blood glucose meters in canine and feline practice. *Veterinary Clinical Pathology*, 43(1), 55-62.
- Fall, T., Egenvall, A., Hamlin, H.H., Hedhammar, A. & Kämpe, O. (2007). Diabetes mellitus in a population of 180000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1209-1216.
- Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C.E., Scott-Moncrieff, J.C.R. & Behrend, E.N. (2015). *Canine & Feline Endocrinology*. (4th ed.). Missouri: Elsevier.
- Forrester, S.D., Dalton, M.N., Holtzman, G. Huffman, J.W. & Troy, G.C. (1999). Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with

- hyperadrenocorticism or Diabetes mellitus or both. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(6), 557-560.
- Gilor, C. & Graves, T.K. (2010). Synthetic insulin analogues and their use in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 40(2), 297-307.
- Gostelow, R., Church, D., Forcada, Y., Graves, T. & Niessen, J. (2014). Systematic review of feline diabetic remission: separation fact from opinion. *The Veterinary Journal*, 202, 208-221.
- Gostelow, R. & Niessen, S. (2015). Feline diabetic remission: what is the recipe? *Companion Animal*, 20(6), 340-346.
- Graham, P.A. & Nash, A.S. (1995). How long will my diabetic dog live? *Proceedings of BSAVA Annual Congress*, Birmingham UK, p. 217. Cheltenham.
- Greco, D.S. (2014). Complicated Diabetes mellitus. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (pp. 135-138). Missouri: Elsevier Saunders.
- Hoening, M., Peterson, M.E. & Reusch, C. (2000). Beta cell and insulin antibodies in treated and untreated diabetic cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 77, 93-102.
- Howell, S.J., Azem, R., Kern, T.S., Mekhail, M.N. & Ward, N.L. (2013). Degeneration of retinal ganglion cells in diabetic dogs and mice: relationship to glycemic control and retinalcapillary degeneration. *Molecular Vision*, 19, 1413.
- Jain, N.C. (1993). Erythrocyte physiology and changes in disease. In: Jain, N.C. (Ed.), *Essentials of Veterinary Hematology*. (pp. 133-158). Philadelphia: Saunders.
- Jiang, G. & Zhang, B.B. (2003). Glucagon and regulation of glucose metabolism. *American Journal Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 284, E671-E678.
- Johnson, B., Flatland, B., Fry, M. & Kirk, C. (2009). Comparison of a human portable blood glucose meter, veterinary portable blood glucose meter, and automated chemistry analyzer for measurement of blood glucose concentrations in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235, 1309-1313.
- Kador, P.F., Bras, I.D., Ketrang, K., Webb, T.R. & Wyman, M. (2010). Topical Kinostat® ameliorates the clinical development and progression of cataracts in dogs with Diabetes mellitus. *Veterinary Ophthalmology*, 13(6), 363-368.
- Kador, P.F., Oates, P.J. & Wyman, M. (2016). Aldose reductase, ocular diabetic complications and the development of topical Kinostat®. *Progress in Retinal and Eye Research*.
- Kaneko, J.J., Feldman, E.C., Heusner, A.A., Kawamoto, M. & Koizumi, I. (1992). Evaluation of serum fructosamine concentration as an index of blood glucose control in cats with Diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research*, 53(10), 1797-1801.

- Kley, S., Casella, M. & Reusch, C.E. (2004). Evaluation of long-term home monitoring of blood glucose concentrations in cats with Diabetes mellitus: 26 cases (1999-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(2), 261–266.
- Kowluru, R.A., Kanwar, M. & Zhong, Q. (2010). Metabolic memory and diabetic retinopathy: role of inflammatory mediators in retinal pericytes. *Experimental Eye Research*, 90, 617-623.
- Landis J.R. & Koch G.G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33, 159-174.
- Lappin, M.R. (2014). Laboratory diagnosis of infectious diseases. In R.W. Nelson & C.G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed.). (pp. 1283-1292). Missouri: Elsevier.
- Lim, C.C., Bakker, C.L., Grahn, B.H. & Sandmeyer, L.S. (2011). Cataracts in 44 dogs (77 eyes): a comparison of outcomes for no treatment, topical medical management, or phacoemulsification with intraocular lens implementation. *Canadian Veterinary Journal*, 52, 283-288.
- Machado, P.E.S. (2010). *Diabetes mellitus no cão*. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Trás-os-Montes e Alto Douro: Escola de Ciências Agrárias e Veterinárias - Departamento de Ciências Veterinárias.
- Marshall, S.M. & Flyvbjerg, A. (2010). Diabetic nephropathy. In R.I.G. Holt, C.S. Cockran, A. Flyvbjerg & B. Goldstein (Eds.), *Textbook of Diabetes* (4th ed.). (pp. 599-614). Wiley-Blackwell.
- Martin, G.J. & Rand, J.S. (2007). Comparisons of different measurements for monitoring diabetic cats treated with porcine insulin zinc suspension. *Veterinary Record*, 161, 52-58.
- Mazzi, A., Dondi, F., Famigli-Bergamini, P., Fracassi, F. & Gentilini, F. (2008). Ratio of urinary protein to creatinine and albumin to creatinine in dogs with Diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Veterinary Research Communications*, 32, S299-301.
- Monroe, W.E. (2014). Canine Diabetes mellitus. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (pp. 189-193). Missouri: Elsevier Saunders.
- Moretti, S., Ackermann, M., Franchini, M., Lutz, T.A., Osto, M., Reusch, C.E., Tschuor, F., Zini, E. & Wichert, B. (2010). Evaluation of a novel real-time continuous glucose-monitoring system for use in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 120–126.
- Mori, A., Arai, T., Kurishima, M., Oda, H., Saeki, K., & Sako, T. (2013). Comparison of glucose fluctuations between day and night-time measured using a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 75, 113–117.
- Nelson, R.W. (2010). Canine Diabetes mellitus. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed.). (pp. 1782-1796). Missouri: Elsevier Saunders.

- Nelson, R.W. (2014). Disorders of the endocrine pancreas. In R.W. Nelson & C.G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed.). (pp. 777-823). Missouri: Elsevier.
- Nelson, R.W. (2014a). Insulin resistance. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (pp. 205-208). Missouri: Elsevier Saunders.
- Nelson, R.W. (2015). Beta-cell neoplasia: insulinoma. In: E.C. Feldman, R.W. Nelson, C.E. Reusch, J.C.R. Scott-Moncrieff & E.N. Behrend (Eds.), *Canine & Feline Endocrinology*. (4th ed.). (pp. 348-375). Missouri: Elsevier.
- Nelson, R.W. (2015a). Canine Diabetes mellitus. In: E.C. Feldman, R.W. Nelson, C.E. Reusch, J.C.R. Scott-Moncrieff & E.N. Behrend (Eds.), *Canine & Feline Endocrinology*. (4th ed.). (pp. 213-257). Missouri: Elsevier.
- Nelson, R.W. (2015b). Diabetic ketoacidosis. In: E.C. Feldman, R.W. Nelson, C.E. Reusch, J.C.R. Scott-Moncrieff & E.N. Behrend (Eds.), *Canine & Feline Endocrinology*. (4th ed.). (pp. 315-347). Missouri: Elsevier.
- Niessen, S.J.M. (2012). Glucagon: Are we missing a (life-saving) trick? *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(5), 523–525.
- Niessen, S.J.M., Church, D.B., Guitian, J., Niessen, A.P.M., Pion, P.D., Powney, S. & Shaw, J.A.M. (2012). Evaluation of a quality-of-life tool for dogs with Diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 953-961.
- Niessen, S. (2015). Canine Diabetes mellitus: what is new? *Companion Animal*, 20(8), 442-446.
- OneTouch VerioIQ meter user manual. Switzerland: LifeScan, Inc, 2012.
- Pattullo, K.M. & Kidney, B.A. (2014). Exploring fructosamine beyond Diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244, 1268-1277.
- Pernas, G.S. & Rey, M.L.S. (2014). Manejo de la Diabetes mellitus complicada. *Argos*, 50(136), 22-27.
- Rebrin, K. & Steil, G.M. (2000). Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2, 461–72.
- Reusch, C.E., Hoyer, M., Liehs, M.R. & Vochezer, R. (1993). Fructosamine. A new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7, 177-182.
- Reusch, C.E., Casella, M. & Kley, S. (2006). Home monitoring of the diabetic cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8, 119-127.
- Reusch, C.E., Schellenberg, S. & Wenger, M. (2010). Endocrine hypertension in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 335-352.
- Reusch, C.E., Kooistra, H.S. & Robben, J.H. (2010a) Endocrine pancreas. In: A. Rijnberk & H.S. Kooistra (Eds.), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: an illustrated text*. (2nd ed.). (pp. 155-185). Hannover: Schlütersche.

- Reusch, C.E. (2011). Diabetes mellitus felina. *Veterinary Focus*, 21(1), 9-16.
- Reusch, C.E. (2014). Diabetic monitoring. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (Eds), *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (pp. 193-199). Missouri: Elsevier Saunders.
- Reusch, C.E. (2015). Feline Diabetes mellitus. In: E.C. Feldman, R.W. Nelson, C.E. Reusch, J.C.R. Scott-Moncrieff & E.N. Behrend (Eds), *Canine & Feline Endocrinology*. (4th ed.). (pp. 258-314). Missouri: Elsevier.
- Richter, M., Guscetti, F. & Spiess, B. (2002). Aldose reductase activity and glucose-related opacities in incubated lenses from dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*, 63, 1591-1597.
- Rand, J. (2012). Feline Diabetes mellitus. In: C.T. Mooney & M.E. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. (4th ed.). (pp. 133-147). Gloucester: BSAVA.
- Rocha, J.L.L., Baggio, H.C.C., Baptista, M.I.D.K., Cunha, C.A., Leite, S.A.O. & Niclewicz, E.A. (2002). Aspectos relevantes da interface entre Diabetes mellitus e infecção. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46(3), 221-229.
- Rucinsky, R., Cook, A., Haley, S., Nelson, R., Poundstone, M. & Zoran, D.L. (2010). AAHA diabetes management guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46, 215-224.
- RX MONACO catalogue. United Kingdom: Randox Laboratories Ltd, 2013.
- Salgado, D., Reusch, C. & Spiess, B. (2000). Diabetic cataracts: different incidence between dogs and cats. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 142, 349-353.
- Schaer, M. (2010). Diabetic neuropathy in dogs. Clinician's Brief: Endocrinology & Metabolic Diseases. Acedido em Jun. 27, 2016, disponível em <http://www.cliniciansbrief.com/column/articles/diabetic-neuropathy-dogs>
- Scott-Moncrieff, J.C. (2010). Insulin resistance in cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 40, 241-257.
- Senello, K.A., Prosek, R., Schulman, R.L. & Siegel, A.M. (2003). Systolic blood pressure in cats with Diabetes mellitus. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 223, 198-201.
- Skyler, J.S. & Cohen, M. (1997). Self-monitoring of blood glucose. In: K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, R.A. DeFronzo & H. Kenn, (Eds.), *International Textbook of Diabetes mellitus*, (2nd ed.), (pp. 1031-1042). Jonh Wiley & Sons Ltd.
- Sparkes, A.H., Cannon, M., Church, D., Fleeman, L., Harvey, A., Hoenig, M., Reusch, C.E., Rosenberg, D. & Taylor, S. (2015). Consensus guidelines on the practical management of Diabetes mellitus in cats. *Journal of Feline Medicine Surgery*, 17, 235-250.

- Struble, A.L., Feldman, E.C., Kass, P.H. & Nelson, R.W. (1998). Systemic hypertension and proteinuria in dogs with naturally occurring Diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213, 822-825.
- Tauk, B.S., Drobatz, K.J., Hess, R.S. & Wallace, K.A. (2015). Correlation between glucose concentrations in serum, plasma, and whole blood measured by a point-of-care glucometer and serum glucose concentration measured by an automated biochemical analyser for canine and feline blood samples. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 12, 1327-1333.
- Tervaert, T.W., Amann, K., Cohen, A.H., Cook, H.T., Bajema, I.M., Bruijn, A.J., Drachenberg, C.B., Ferrario, F., Fogo, A.B., Hass, M., de Herr, E., Joh, K., Mooyaart, A.L., Noël, L.H., Radhakrishnan, J., Renal Pathology Society & Seshan, S. (2010). Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21, 556-563.
- Thompson, A., Lathan, P. & Fleeman, L. (2015). Update on insulin treatment for dogs and cats: insulin dosing pens and more. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 6, 129-142.
- Thoresen, S.J., Aleksandersen, M., Bjerkas, E. & Peiffer, R.L. (2002) Diabetes mellitus and bilateral cataracts in a kitten. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4, 115-122.
- Van der Woerd, A. (2000). Lens-induced uveitis. *Veterinary Ophthalmology*, 3(4), 227-234.
- Wajchenberg, B.L. (2007). Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Reviews*, 28, 187-218.
- Weaver, K.E., Chan, D.L., Freeman, L.M., Mahony, O.M. & Rozanski, E.A. (2006). Use of glargine and lente insulins in cats with Diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 234-238.
- Webb, C.B. (2002). Troubleshooting the diabetic small animal patient. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 17(2), 79-85.
- WellionVet Belua meter user manual. Austria: Med Trust, 2015.
- Wiedmeyer, C.E. & DeClue, A.E. (2008). Continuous glucose monitoring in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 2-8.
- Zini, E., Ackermann, M., Franchini, M., Hafner, M., Lutz, T.A., Osto, M. & Reusch, C.E. (2010). Predictors of clinical remission in cats with Diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1314-1321.
- Zoran, D.L. (2014). Diet and diabetes. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (Eds), *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (pp. 199-204). Missouri: Elsevier Saunders.

Anexos

Anexo 1 - Principais características dos três glucómetros e do método de referência utilizados neste estudo, de acordo com os seus fabricantes.

Medidor	Intervalo de medição (mg/dl)	Volume da amostra (µL)	Tipo de amostra	Tempo de medição	Método de medição
<i>Glucocard G+</i>	10-600	0,6	Sangue capilar	5,5 segundos	Eletroquímico (GO)
<i>Onetouch Verio IQ</i>	20-600	0,4	Sangue capilar	5 segundos	Eletroquímico (FAD-GDH)
<i>WellionVet Belua</i>	20-600	0,8	Sangue capilar ou venoso	6 segundos	Eletroquímico (FAD-GDH)
<i>RX monaco</i>	6-630	3 - 35	Plasma, soro ou urina	13 minutos	Espectrofotometria, Enzimático-colorimétrico (GO)

GO, glucose oxidase; FAD-GDH, flavina adenina dinucleótido-glucose desidrogenase

Anexo 2 - Interpretação do valor de *Kappa* (segundo Landis & Koch, 1977).

Concordância	<i>Kappa</i>
Nenhuma	< 0
Pobre	0.01–0.20
Razoável	0.21– 0.40
Moderada	0.41–0.60
Substancial	0.61–0.80
Quase perfeita	0.81–0.99

Anexo 3 - Exemplo de um "diário glicémico" no qual os proprietários podem registar os resultados do seu animal diabético (segundo Sparkes *et al.*, 2015).

Data	Insulina		Quantidade comida/dia	Comportamento/nível de energia	Glicemia Am	Glicemia Pm	Peso (kg)	Ingestão de água	Outras notas
	Horas	Dose (ml)							
Ex:1/ 3/16	8:30/ 20:30	0,38/ 0,38	400gr	Normal/Di minuído	240	280	30	Aumentad a/Normal	Urina mais/Pede para comer mais...

**Anexo 4 – Abordagem ao diagnóstico de insulinoresistência em cães e gatos diabéticos
(segundo Cook, 2011a).**

Cão	Gato
Rever história clínica e exame físico	Rever história clínica e exame físico
Está a fazer outra medicação para além da insulina (<i>e.g.</i> glucocorticóides)?	Está a fazer outra medicação para além da insulina (<i>e.g.</i> glucocorticóides)?
Verificar fase do ciclo reprodutivo/Realizar OVH nas fêmeas inteiras	Realizar análises gerais de rotina: hemograma, painel bioquímico, urianálise e TT4
Realizar análises gerais de rotina: hemograma, painel bioquímico, urianálise	Urocultura
Urocultura	Considerar doseamento da lipase pancreática específica felina, especialmente, se apetite variável
Painel de tiroide: TSH, TT4, T4 livre por diálise de equilíbrio	Considerar doseamento da cobalamina sérica, especialmente, se apetite variável
Considerar hiperadrenocorticism	Considerar doseamento da tripsina pancreática felina, especialmente, se fezes moles
Considerar doseamento da lipase pancreática específica canina, especialmente, se apetite variável	Considerar limpeza da cavidade oral se exame oral o indicar
Considerar limpeza da cavidade oral se exame oral o indicar	Considerar acromegalia
Outros exames para pesquisa de doença oculta: Radiografia torácica e ecografia abdominal	Considerar hiperadrenocorticism
	Outros exames para pesquisa de doença oculta: Radiografia torácica e ecografia abdominal

Anexo 5 – Termo de consentimento do proprietário

Eu, abaixo assinado, Ultimo nome, Primeiro nome _____
morador Morada _____
Proprietário – Autorizado pelo proprietário (suprimir como apropriado)

Do animal Nome e/ou identificação do animal _____

Concordo que o meu animal participe no estudo clínico “ Estudo comparativo entre diferentes métodos analíticos utilizados na medição da glicemia em cães e gatos com Diabetes mellitus”, no realizado pelo Hospital Escolar Veterinário, da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa. Este estudo é realizado no âmbito da Dissertação de Mestrado do aluno estagiário Manuel Botelho Tomé de Medeiros, sob a orientação da Profª. Dra. Maria Teresa Mendes V. Brito.

Eu declaro que a médica-veterinária responsável (Profª. Dra. Maria Teresa Mendes V. Brito) me informou detalhadamente acerca de:

- *O objetivo deste estudo,*
- *O facto de que todos os dados recolhidos durante este estudo podem fazer parte de uma base de dados importante para avaliação desta Doença metabólica;*
- *O facto de que o presente estudo ter sido oficialmente autorizado pela FMV-ULisboa*
- *O facto de que o meu animal receberá tratamento gratuito durante o estudo e de acordo com os procedimentos, os quais me foram explicados pela médica-veterinária responsável.*
- *O facto de que eu devo trazer o meu animal a todas as consultas e exames tais como planeadas no protocolo e dos quais me forneceram as respectivas datas.*
- *O facto de que eu devo, imediatamente, informar o Médico-Veterinário investigador de qualquer alteração que diga respeito à saúde do meu animal assim como informá-lo de algum tratamento extra que poderá ser administrado, e que o mesmo não esteja contemplado no protocolo,*
- *O facto de que estou autorizado a retirar o meu animal do estudo a qualquer momento, desde que eu informe Médico-Veterinário investigador acerca da razão do mesmo e dando um motivo para esse abandono,*
- *O facto de que tratarei de toda a informação, que foi dada no protocolo e obtida neste estudo, como confidencial e que eu não revelarei os resultados em parte alguma que não esteja diretamente envolvido neste estudo.*

Preenchido a Local _____, *Data* _____ *Assinatura* _____
Em duplicado, do qual me deram uma cópia . (antecedido por «lido e aprovado»)

Eu, abaixo assinada, Maria Teresa Mendes V. Brito, médica-veterinária responsável no estudo clínico “ Estudo comparativo entre diferentes métodos analíticos utilizados na medição da glicemia em cães e gatos com Diabetes mellitus”, confirmo que obtive este consentimento escrito após informar detalhadamente o proprietário do animal, ou a pessoa autorizada pelo proprietário, de todos os elementos deste estudo.

Preenchido a: Local _____, *Data* _____ *Assinatura* _____

Anexo 6 – Exemplo de folha de registo dos valores de glucose utilizada no estudo



Hospital Escolar Veterinário
Faculdade de Medicina Veterinária
Universidade de Lisboa



Curva de Glicemia

Nome:

Data de Nascimento:

Espécie:

Sexo:

Proprietário:

Data:

Número de contacto:

Hora	Glucocard G+	OneTouch VerioIQ	WellionVet Belua	Laboratório	Nº Análise
08H30	75 mg/dL	118 mg/dL	122 mg/dL	123 mg/dL	105/16
10H30					
12H30					
14H30					
16H30					
18H30					
20H30					

Observações:

Peso = ____ kg

Esquema de alimentação em curso:

Esquema de insulino terapia em curso: